



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Matilde Dias Gregório

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Matilde Dias Gregório

Farmácia Sá

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. ^a Andrea Moreira

Setembro de 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de setembro de 2024

Matilde Dias Gregório

Resumo

O estágio curricular corresponde à etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, exigindo aos estudantes a sua colaboração com equipas de farmacêuticos, de técnicos de farmácia e de outros profissionais de saúde, de modo a ser possível uma formação profissional mais satisfatória e completa. Para avaliação final foi exigido o presente relatório que procura evidenciar a experiência adquirida na Farmácia Sá, no Porto, durante o período de 6 meses (desde janeiro a julho).

Nesta exposição escrita será elaborado um enquadramento do local de estágio, as tarefas que me foram incumbidas e, consequentemente, os objetivos curriculares alcançados e competências técnico-científicas adquiridas. Adicionalmente, terá foco num conjunto de 4 atividades, selecionadas dentro das que foram desenvolvidas durante os 6 meses, indispensáveis considerando a realidade vivida na farmácia. Começou-se com o desenvolvimento de uma simples atividade focada nas alterações da pressão arterial e na medição deste parâmetro fisiológico, para um atendimento célere e fundamentado. Prosseguiu-se com atividades de pesquisa sobre queixas ou dúvidas muito frequentes na farmácia comunitária, nomeadamente, sobre as interações medicamentosas e alimentares do apixabano e como lidar com a xerostomia iatrogénica, o que permitiu, mais uma vez, auxiliar o papel do farmacêutico e salvaguardar o bem-estar do utente. O atendimento farmacêutico voltou a ter destaque com a atividade 4, relacionada com uma análise crítica sobre uma dispensa de contraceção de emergência oral responsável.

Para finalizar, foram também explorados dois temas muito atuais e em constante atualização que, dada as suas características, são tópicos de grande curiosidade e interesse dentro da farmácia. Por sugestão da equipa, desenvolveu-se um estudo sobre a combinação naltrexona e bupropiom, de libertação prolongada, um fármaco anti-obesidade com uso permitido em Portugal, cujo resumo das características do medicamento referia a existência de mecanismos ainda não “totalmente conhecidos”. Este facto incentivou a procura de informação desde a origem deste medicamento, aos seus efeitos, modo de atuação no organismo e resultados de eficácia e segurança. Adicionalmente, um segundo tema destinou-se a uma análise do potencial terapêutico dos canabinóides da *Cannabis*, focando no canabidiol, como terapêutica da doença de *Parkinson*, considerando a presença do sistema endocanabinóide a nível cerebral em áreas dopaminérgicas relevantes. Foram pesquisados os fundamentos teóricos para explorar e investigar o canabidiol como composto com um grande potencial para esta doença neurodegenerativa, abordando brevemente também alguns resultados pré-clínicos e clínicos para avaliar a evidência atual.

Agradecimentos

Terminado o último desafio da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), não quero deixar de aproveitar esta secção para demonstrar os meus mais sinceros agradecimentos a todos os que me auxiliaram ao longo deste extenso percurso de 5 anos. Graças ao vosso carinho, apoio e orientação, fui capaz de lidar com esta impiedosa, mas enriquecedora, fase académica.

Quero, especialmente, agradecer à minha família por toda a paciência que tiveram comigo e por todos os momentos de alegria – e de caos - que partilhámos. Agradecer aos meus pais, por me apreciarem e apoiarem desde menina pequena e investirem em mim e na minha educação. Agradecer o vosso amor incondicional e que me permitiu ver que sempre vou ter lugar neste mundo. Tenho e sempre terei orgulho em poder carregar os vossos nomes e, sobretudo, os valores fundamentais que me transmitiram e que me ajudam encarar a vida que me deram. Um obrigada também à minha linda irmã, Sancha, que mesmo longe, não me deixava chorar sozinha. Fotógrafa oficial dos gatos para me alegrar à distância e, presencialmente, promotora das sessões angustiantes de *overcooked* e *unravel* e dos *shows* de *karaoke* e dança. Que tenhamos sempre oportunidade de viver mais experiências destas. Muito obrigada aos três por aceitarem minhas imperfeições e erros e, ainda assim, conseguirem se orgulhar de mim. Eu amo-vos incondicionalmente.

Ainda no tópico familiar, não posso ignorar de maneira nenhuma a minha família do Porto, responsáveis por tornarem esta cidade numa segunda casa. É tão fácil viver no Porto com vocês. Obrigada pela paciência santa que tiveram para me aturar nos piores momentos (académicos), pelos filmes antigos que nunca tinha visto, pelos convites para comer fora e que nunca recusei (nem nunca vou recusar) e pela preservação da minha saúde. Por fazerem tudo o que fosse possível para me sentir bem (através do fornecimento incessante de chocolates e gomas) e descansar quando eu mesma não me deixava.

Estou também muito grata à minha prima, Marta, sem a qual eu não conseguiria terminar este curso. A melhor forma de nos descrever como dupla é a expressão “*The blind leading the blind*”, e adoro como simplesmente aceitamos isso. Obrigada por me ouvires, por me validares e, sobretudo, por me lembrares daquilo que eu te digo para fazeres, mas que eu não consigo cumprir para mim. Vamos ser mais gentis connosco.

Um agradecimento à minha primeira (e única) companheira de casa no Porto, Miriam, que veio comigo de São Miguel para ser também uma estudante deslocada. O tempo que estivemos debaixo do mesmo teto pode ter sido curto, mas nunca me esqueço das sessões de cinema noturnas ou das invasões de quarto aleatórias. Todas as nossas saídas estão sempre na minha memória. Obrigada por todo o teu carinho e apoio.

À preciosa Érica, obrigada pelo apoio, por ouvires os meus áudios de 20 minutos (e devolveres com áudios de 30) e também por me integrares da melhor maneira possível no Porto, apresentando-me o teu grupo. Eu aprecio tanto a vossa companhia, o vosso caos, os vossos conselhos, o amor que transbordam sempre nas mensagens e nas prendas que me querem dar. A esta família, Érica, Inês N., Jéssica e Mafalda, vocês mimam-me demasiado (e espero que o continuem a fazer). À minha outra Inês, de Lisboa, um grande obrigada pelo apoio que me deste, apesar da distância. Santa paciência tiveste tu no meio da minha confusão.

Obrigada a todos os meus colegas e amigos da faculdade, sobretudo ao meu grupinho da cantina e todos com quem trabalhei arduamente. Um especial e enorme destaque às minhas queridas, Mariana e Inês R., que se tornaram o meu suporte permanente e constante, o meu precioso grupinho da troca de apontamentos, dos trabalhos de grupo e das fofuices. Vocês não se conseguirão ver livres de mim! Que venham mais memórias em todos restaurantes de *sushi* e com todos os waffle e crepes de “O gato comeu-te a língua”.

À equipa da Farmácia Sá, gratidão é tudo o que sinto. À Dr.^a Andrea Moreira, agradecer pelo contínuo suporte ao longo destes 6 meses, pela compreensão, preocupação e pela transmissão de conhecimentos. Estou grata à equipa pelo tempo disposto em acolher-me ou a responder as minhas dúvidas, além de todas as ocasiões em que não hesitaram em ensinar as tarefas necessárias numa farmácia. Como bónus, ainda tive conversas repletas de bom humor e alegria, tendo sido extremamente privilegiada por experienciar durante o estágio um local de trabalho caloroso e humano. Serão para sempre a minha referência de equipa colaboradora, dedicada, trabalhadora e experiente.

Quero, por fim, agradecer à FFUP e a todo o corpo docente pelo profissionalismo, sabedoria, disponibilidade e orientação nestes 5 anos. Obrigada à Prof.^a Doutora Helena Carmo, excelente professora e orientadora, cuja experiência e conhecimento permitiu enriquecer e melhorar o meu trabalho. Obrigada pelo tempo investido em mim, pela paciência e pelo apoio que ofereceu.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
1. Contextualização do estágio curricular.....	1
2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	5
Atividade 1: Medição da pressão arterial e acompanhamento farmacêutico	5
Atividade 2: Interações medicamentosas e alimentares com o apixabano	7
Atividade 3: Xerostomia iatrogénica	10
Atividade 4: Contraceção de emergência	12
Parte 2 – Temas de desenvolvimento.....	16
Tema 1 – Tratamento para a perda de peso: naltrexona e bupropiom	16
Enquadramento do tema	16
Terapêutica atual contra obesidade na Europa	16
Bupropiom	17
Naltrexona	20
Combinação de bupropiom/naltrexona	22
Conclusão	30
Tema 2 – Potencial terapêutico dos canabinóides no tratamento da doença de Parkinson ...	31
Enquadramento do tema	31
Sistema endocanabinóide e a doença de Parkinson	31
Fitocanabinóides da <i>Cannabis</i> : Canabidiol	35
Conclusão	42
Conclusão global	44
Bibliografia	45
Anexos.....	52
Anexo I – Lista de formações e <i>webinars</i> assistidos durante o período de estágio.....	52
Anexo II – Cartões de apoio ao serviço de medição da pressão arterial na farmácia.....	53
Anexo III – Documento complementar: Apixabano e as suas interações medicamentosas ou alimentares	58
Anexo IV – Documento de consulta - Xerostomia iatrogénica	66
Anexo V – Tabelas resumo da informação principal dos ensaios clínicos de fase II e III da combinação naltrexona/bupropiom.....	83

Índice de Figuras

Figura 1. Estruturas químicas da catinona e bupropiom.	17
Figura 2. Estruturas químicas dos metabolitos resultantes da hidroxilação do grupo terc-butilo, seguido da formação do anel, por ação da CYP2B6 e, em menor extensão, por outras enzimas do citocromo P450.	18
Figura 3. Estruturas químicas dos 4 estereoisómeros (S,S-treohidrobupropiom, R,R-treohidrobupropiom, S,R-eritrohidrobupropiom, and R,S-eritrohidrobupropiom) obtidos após a redução do grupo carbonilo do bupropiom por carbonilo redutases (11 β -HSD-1 ou AKR7) com consequente formação de um novo centro quiral.	19
Figura 4. Estruturas químicas da morfina, oximorfona e naltrexona.	20
Figura 5. Estrutura química da naltrexona e do seu metabolito principal, o 6 β -naltrexol.	21
Figura 6. Mecanismo de ação da combinação de naltrexona/bupropiom no hipotálamo. pro-opiomelanocortina (POMC); hormona peptídica estimulante de melanócitos α (α -MSH); recetor 4 da melanocortina (MC4-R), recetor μ -opióide (MOR).	23
Figura 7. Estruturas químicas do canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC).	35

Índice de Anexos

Anexo I. Lista de formações e <i>webinars</i> assistidos durante o período de estágio.	52
Anexo II. Cartões de apoio ao serviço de medição da pressão arterial na farmácia.	53
Anexo III. Documento complementar: Apixabano e as suas interações medicamentosas ou alimentares.	58
Anexo IV. Documento de consulta - Xerostomia iatrogénica.	66
Anexo V. Tabelas resumo da informação principal dos ensaios clínicos de fase II e III da combinação naltrexona/bupropiom.	83

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5-HT1A - Recetor serotoninérgico 1A

6-OHDA – 6-hidroxidopamina

11 β -HSD-1 - 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase 1

AKR7 - Aldo-ceto redutase citosólica 7

AUC – Área sob a curva

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

cAMP – Adenosina monofosfato cíclica

CBD – Canabidiol

CBG - Canabigerol

CB1 – Canabinóide do tipo 1

CB2 – Canabinóide do tipo 2

CDNF - Fator neurotrófico dopamina central

COX-2 – Ciclooxygenase 2

DIU – Dispositivo intrauterino

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EMA - *European Medicines Agency*

FAAH – Hidrolase da amida dos ácidos gordos

FDA - *Food and Drug Administration*

GABA - ácido gama-aminobutírico

GDNF - Fator neurotrófico derivado da glia

gp-P – Glicoproteína P

HbA1c - Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteína de elevada densidade

IMC – Índice de massa corporal

IV - Intravenoso

L-DOPA – Levodopa

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MC4-R - Recetor 4 da melanocortina

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

MOR - Recetor μ -opióide

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NF- κ B - fator nuclear kappa B

NFAT - Fator nuclear de células T ativadas

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

NO – Óxido Nítrico

NOS – Sintetase do óxido nítrico

Nrf2 - Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PKA – Proteína cinase A

POMC - Neuropéptido pró-opiomelanocortina

PPAR γ - *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*

RCM - Resumo das características do medicamento

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SIRT1 - *Silent mating type information regulation 2 homolog-1*

SNC – Sistema Nervoso Central

SOD – Superóxido dismutase

T_{1/2} – Tempo semi-vida

TGF- β - Fator de crescimento transformador β

THC – Tetrahydrocannabinol

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

TRPA1 - Recetor de potencial transitório anquirina 1

TRPV1 – Recetor de Potencial Transiente Vanilóide do tipo 1

TRPV2 – Recetor de Potencial Transiente Vanilóide do tipo 2

MDS-UPDRS - *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*

α -MSH - Hormona peptídica estimulante de melanócitos α

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Sá encontra-se situada na freguesia de Paranhos, Porto. É um estabelecimento de razoável afluência, considerando a sua localização acessível: encontra-se perto de 2 grandes supermercados e de outros estabelecimentos de comércio, de vários laboratórios de análises clínicas e do Centro de Saúde de Paranhos, para além de locais de aprendizagem como a Universidade Fernando Pessoa ou a Escola de Condução de Paranhos.

A farmácia funciona das 9h00 às 20h00 com exceção do sábado em que fecha às 13h30. Os períodos de maior afluência correspondem às manhãs até ao 12h00, e também à tarde a partir das 17h00. Os utentes da farmácia são habituais, o que permite aos farmacêuticos uma relação profissional com uma certa familiaridade. Não obstante, cada vez mais turistas e emigrantes começam a frequentar a farmácia.

A equipa durante o período de estágio foi constituída por um total de 4 farmacêuticos - Andrea Moreira, Bárbara Lourenço, Tiago Brochado e Ana Janeiro -, 1 técnica auxiliar de farmácia – Carla Domingues -, 1 auxiliar de farmácia – Rui Janeiro – e também pela responsável pela gerência, Isabel Janeiro. O atendimento ao público é garantido pelos farmacêuticos e pela técnica auxiliar. A gestão de encomendas é maioritariamente da responsabilidade de Isabel Janeiro, assim como a sua receção, com o auxílio de Rui Janeiro.

A Farmácia Sá oferece aos seus utentes a dispensa de medicamentos, dispositivos médicos e produtos de cosmética, para além de serviços como a medição da pressão arterial e possibilidade de acompanhamento farmacêutico, a determinação de parâmetros bioquímicos como o colesterol total e os valores de glicemia, além da administração de injetáveis (vacinas ou não). Ocasionalmente, há a possibilidade de realizar testes rápidos de urina para despistar possíveis infeções urinárias. Adicionalmente, é também responsável semanalmente pela Preparação Individualizada da Medicação (PIM) de vários utentes, além de disponibilizar consultas de podologia todas as terças-feiras. Serviços ao domicílio, pelo menos duas vezes por dia, eram também realizados, e a farmácia dispõe também do agulhão e do contentor do VALORMED para recolha de medicamentos e seu acondicionamento primário e secundário.

A direção técnica, habitualmente da responsabilidade da Dr.^a Ana Janeiro, foi assegurada pela Dr.^a Andrea Moreira que, juntamente com a restante equipa, permitiu uma acolhedora receção e importante orientação no período de 15 de janeiro até 20 de julho.

2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

No âmbito do estágio foi realizado um amplo conjunto de atividades, que passarei a explicitar, e que se encontra sintetizado na tabela 1.

Tabela 1 - Organização cronológica das atividades realizadas durante o estágio na Farmácia Sá.

Atividades	Mês						
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Gestão, receção e armazenamento das encomendas.							
Gestão do VALORMED e do agulhão.							
Gestão dos prazos de validade.							
Atividade 1 – Medição da pressão arterial e acompanhamento farmacêutico.							
Atendimento supervisionado: dispensa clínica de MSRM, incluindo psicotrópicos e estupefacientes.							
Determinação de parâmetros bioquímicos: glicemia e colesterol.							
PIM.							
Dispensa supervisionada de MNSRM, dispositivos médicos, medicamentos para uso veterinário e outros produtos (cosméticos, suplementos...).							
Atendimento autónomo.							
Atividade 2: Interações medicamentosas e alimentares com o apixabano.							
Verificação do receituário e seu processamento para os sistemas e subsistemas de saúde.							
Atividade 3: Xerostomia iatrogénica.							
Devolução de medicamentos.							
Atividade 4: Contraceção de emergência.							
Reconhecimento do sistema nacional de farmacovigilância e notificação de reações adversas.							
Formações.							

As primeiras atividades realizadas basearam-se em tarefas *Backoffice*, como a receção e armazenamento de medicamentos ou outros produtos encomendados pela farmácia. A Farmácia Sá recorre a um total de 4 fornecedores, tendo como principais a *Alliance Healthcare* e Empifarma, e depois a Cooprofar e Botelho & Rodrigues, cada um com um horário de entrega próprio, o que permite garantir a reposição do stock de manhã ou à tarde. Para receção das encomendas, usava-se a 4DigitalCare®, o sistema informático da farmácia, onde se selecionava o conjunto das encomendas em receção para posterior leitura do Código Nacional do Produto, do *European Article Number* ou do QRcode dos produtos, seguido da confirmação da data de validade dos produtos em stock 0 (não existentes) na farmácia. No final da receção, era confirmado o preço de venda ao público, assim como o preço de venda à farmácia. Para os produtos de venda livre, o preço de venda ao público é marcado pela farmácia de acordo com a margem de lucro desejada. No sistema

informático, eram designados como produtos “*Nett*”. Terminada a receção, os novos produtos eram colocados debaixo ou atrás dos mais antigos em locais organizados de acordo com o tipo de forma farmacêutica e separados entre medicamentos de marca e genéricos. Esporadicamente, podia haver a necessidade de se fazer encomendas a outros fornecedores como a Pierre Fabre®, em que o procedimento de armazenamento e gestão era muito semelhante, com alguns passos adicionais de inserção no sistema, se fosse o caso, das campanhas de um determinado período. Esta etapa inicial permitiu uma familiarização ao sistema informático e aos espaços de arrumação da farmácia, para posteriormente facilitar o atendimento. Também permitiu momentos de estudo sobre os medicamentos disponíveis através da informação disponibilizada pelo INFARMED.

O controlo dos prazos de validade, além de ser garantido aquando a receção das encomendas, era também feito mensalmente, através de uma lista do sistema informático com os produtos que poderiam perder a validade em 3 a 4 meses. Fazia-se uma confirmação destes prazos de validade, para os quais, se estivessem errados, proceder-se-ia ao seu acerto no sistema. Estando certos, procedia-se à separação dos produtos para posterior devolução aos respetivos laboratórios. Paralelamente, a farmácia reforçou a importância do sistema de recolha de embalagens e medicamentos, o VALORMED, e ensinou como proceder à entrega de cada caixote. Simultaneamente, também ensinaram sobre o sistema de recolha de agulhas e o procedimento para recolha.

Antes da dispensa medicamentosa, foi incentivada a medição da pressão arterial dos utentes por ser um serviço muito requisitado e que exige alguma dedicação e tempo, dificultado em situações de maior afluência. Foi nesta vertente que a atividade 1 (tabela 1) foi desenvolvida. A determinação da glicemia e colesterol total, a sua avaliação e os cuidados a ter também começaram a ser realizados em fevereiro. Tornava-se uma oportunidade também de avaliar e resolver problemas relacionados com a adesão à terapêutica, além de serem momentos de partilha dos utentes, tendo sido muito importante a escuta ativa dos seus problemas no que toca à segurança ou eficácia da medicação. Nesta altura, também o serviço de PIM passou a ser realizado semanalmente para utentes da farmácia e ganhou um grande interesse em associação ao Programa de Apoio à Gestão Individual da Medicação promovida pela Junta de Freguesia de Paranhos. A este nível, foi sempre garantido um cuidado relativamente à estabilidade e conservação dos fármacos, assim como a verificação quantitativa por um farmacêutico diferente de quem preparou. O registo da preparação e verificação era feito em folhas próprias e arquivado.

Em fevereiro iniciou-se o atendimento supervisionado com a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) para familiarização com o sistema informático e com os vários sistemas e subsistemas de saúde aquando da validação de receitas manuais. Simultaneamente, foi reforçado o procedimento mais cuidadoso e completo da dispensa de medicamentos psicotrópicos

ou estupefacientes, os quais são rigorosamente controlados pela entidade competente de Portugal, o INFARMED, considerando a sua capacidade de criar habitação. O SI está adaptado de modo a, automaticamente, com a venda desta classe terapêutica, pedir dados relacionados com a identificação do adquirente, assim como dados do doente. A dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), MNSRM de dispensa exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) e a venda de outros produtos ao balcão foi um percurso mais exigente considerando a necessidade de reconhecer os protocolos de dispensa dos fármacos, além da importância das formações promovidas pelas marcas, para um aconselhamento farmacêutico ideal. Durante o período de estágio, a Farmácia Sá incentivou a participação numa série de palestras e *webinars*, evidenciadas no anexo I, de modo a enriquecer o conhecimento sobretudo a nível dos produtos da cosmética e de suplementos alimentares, além de ser uma oportunidade de atualização de conhecimentos para a equipa relativamente a produtos novos.

O atendimento em meados ou finais de março passou a ser também autónomo, estando exposta à realidade do farmacêutico e deparando-me com várias situações que permitiram o desenvolvimento, em momentos diferentes, de várias atividades, expostas por ordem cronológica na tabela 1.

A verificação do receituário era um processo mensal extremamente importante para a farmácia obter um retorno financeiro de todos os MSRM participados e evitar prejuízo. É um processo moroso e que exige verificação de todas as receitas, digitais, manuais ou materializadas e a sua organização em lotes para posterior envio à Associação de Farmácias de Portugal e à Administração Regional de Saúde. Passei a realizar esta tarefa de forma monitorizada a partir de maio até ao final do estágio.

Por fim, numa fase mais tardia, foi ensinado como executar as devoluções de produtos, assim como foi indicado como proceder para notificação de reações adversas numa situação hipotética, contribuindo deste modo para a farmacovigilância dos medicamentos no mercado. A Farmácia Sá não apresentava um serviço de preparação de manipulados, sendo os pedidos realizados via *email* a farmácias distintas. A escolha da farmácia dependia da sua disponibilidade, dos seus materiais para preparação do manipulado e também do orçamento final, considerando sempre a opção que fosse de encontro às necessidades e desejos do utente.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Medição da pressão arterial e acompanhamento farmacêutico

Contextualização

O primeiro contacto entre utente e estagiário numa farmácia muito provavelmente começa com a medição da pressão arterial, ainda antes de ocorrer a dispensa propriamente dita. A determinação deste parâmetro é um serviço oferecido por grande parte das farmácias – se não todas – considerando a facilidade da sua determinação e a sua frequente solicitação, seja para perceber sintomas ou para controlar os valores após medicação. Considerando isto, é importante para um estagiário reconhecer que alterações a pressão arterial pode sofrer e sintomas associados e quais as informações fulcrais a transmitir ao utente para minimizar o seu problema. É também importante reconhecer os procedimentos para obter valores corretos da pressão arterial e a sua correta interpretação.

Desenvolvimento

A hipertensão arterial, por definição, corresponde a uma persistente elevação da pressão do sangue comparativamente a valores definidos como normais e que estão expostos na tabela S1 do anexo II ^(1, 2). Esta classificação torna-se muito complexa, pelo que no dia-a-dia, simplifica-se a hipertensão arterial como a condição em que a pressão arterial sistólica (pressão exercida sobre as artérias quando há a expulsão do sangue do coração) e diastólica (força aplicada sobre as artérias quando coração relaxa) estão em níveis superiores a 140 mmHg e 90 mmHg, respetivamente ⁽²⁾. Globalmente, esta condição afeta 1,28 mil milhões de adultos ⁽²⁾. Cerca de 40% da população europeia é afetada e, de forma semelhante, 42,6% dos adultos em Portugal têm esta doença. Só uma pequena percentagem (11,2%) tem os valores de pressão arterial controlados ⁽¹⁾, devendo os profissionais de saúde alterar este padrão.

Relativamente a sintomas, numa fase inicial, trata-se de uma condição perigosa exatamente pela sua presença silenciosa. O facto de ser uma condição tão comum, mas que muitos não sabem que a têm ⁽²⁾, torna a situação alarmante e reforça a importância do papel da farmácia na deteção da hipertensão arterial ⁽¹⁾. Para isso, o farmacêutico deve seguir um procedimento padronizado (estabelecido em fluxogramas expostos no anexo II), mas adaptável consoante as características dos utentes, e respeitar critérios para medir de forma correta este parâmetro fisiológico. Por exemplo, garantir que o utente não consumiu café ou fumou antes da medição e que teve oportunidade de estar em repouso, num ambiente tranquilo, são critérios fundamentais a respeitar para uma medição exata. Esta informação está exposta no anexo II ⁽¹⁻⁴⁾. A medição é feita com um osciloscópio de braço, que é de fácil uso e está validado. Quando os valores são elevados de uma forma repetida (em mais do que uma avaliação na farmácia), o indivíduo deverá ser encaminhado

ao médico, para que o diagnóstico possa ser feito ⁽¹⁾. Deverá também ser oferecido um serviço de acompanhamento dos valores após intervenção médica e fornecidas informações didáticas e promotoras da adesão à terapêutica, como também é explorado no anexo. A título exemplificativo, deve-se realçar o impacto resultante da cronicidade da hipertensão arterial, em que há dano nos vasos sanguíneos e órgãos-alvo (cérebro, rins, coração, olhos), justificando o aparecimento de sintomas que devem ser reconhecidos pelo farmacêutico (dores de cabeça, tonturas, zumbidos, taquicardia...) ⁽¹⁾.

Um outro perigo relacionado com valores de pressão altos, é a emergência hipertensiva (valores superiores ou iguais a 180/110 mmHg) que corresponde a um aumento pontual, rápido e marcado da pressão arterial e está associada a sintomas de dano de órgãos (edema, isquemia...), podendo levar à ocorrência de enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral, entre outros, e ser fatal ^(1, 2, 5, 6). A intervenção deve ser imediata com terapêutica intravenosa com, por exemplo, o labetalol, esmolol ou nitroglicerina ⁽⁵⁾. Algumas causas desta crise são interações medicamentosas (toma concomitante de anti-hipertensores e anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo) , o uso de simpaticomiméticos (toma de drogas como cocaína ou anfetamina) ou a má adesão à terapêutica anti-hipertensora ⁽⁵⁻⁸⁾. Os sintomas incluem visão desfocada, náuseas e vômitos, cefaleias severas e convulsões ⁽⁵⁾.

Numa outra vertente, existem casos de hipotensão (em termos práticos, valores inferiores a 90/60 mmHg). Esta condição não costuma ser considerada um problema para o risco cardiovascular e quem a tem, habitualmente, não apresenta qualquer tipo de sintomas. Todavia, existem casos em que a hipotensão resulta de uma condição de saúde, especialmente se se fizer acompanhar de sintomas, como uma visão desfocada, tonturas e desmaios ou fadiga. Também pode existir um problema urgente, se houver uma redução súbita dos valores, por consequência de uma hemorragia severa, infeções ou reações alérgicas, por exemplo ^(9, 10). Neste caso, há um risco de entrar em estado de choque que requer cuidados médicos. O farmacêutico deve prestar atenção a sinais como pele fria, húmida e cianótica, respiração acelerada ou pulso fraco.

Por fim, foram identificados outros parâmetros que podem ser calculados a partir dos valores de pressão arterial, tal como a pressão de pulso, determinada a partir da subtração da pressão sistólica e pressão diastólica, sendo um marcador de rigidez arterial ^(4, 11). Níveis elevados estão associados a indivíduos com elevado risco de sofrer um enfarte de miocárdio ou um pior prognóstico de doenças cardíacas ^(2, 12) e valores baixos podem associar-se a problemas valvulares ou a insuficiência cardíaca ⁽¹²⁾. Um estudo revelou que existe um aumento de risco cardiovascular de 20% com um aumento da pressão de pulso de 10 mmHg ⁽¹¹⁾.

Conclusão

Em suma, esta atividade baseou-se numa compilação breve de informações práticas sobre a pressão arterial. Foram descritos os critérios de uma medição adequada deste parâmetro no anexo II, assim como as informações a transmitir aos utentes para minimizar o risco cardiovascular. Foram também definidos os valores que permitem distinguir situações de hipotensão (<90/60 mmHg), de pressão normal, de hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg) e de emergência hipertensiva ($\geq 180/110$ mmHg), assim como sintomas possíveis para cada uma das situações. É importante reconhecer os critérios de referência e os sinais de alerta para um célere tratamento a nível hospitalar. Procedeu-se à criação de uma ferramenta de apoio sob a forma de fluxograma para garantir atendimentos sistemáticos e com oferta do serviço de acompanhamento do utente pelo farmacêutico. Deu-se também relevância a um índice de pressão arterial como um fator de risco e seu potencial uso no prognóstico de doenças cardiovasculares.

Atividade 2: Interações medicamentosas e alimentares com o apixabano

Contextualização

A farmácia é o local mais acessível para os utentes serem capazes de questionar se uma nova adição medicamentosa ou suplementar interfere com os fármacos da rotina. Adicionalmente, os farmacêuticos adotam um papel fulcral na deteção de interações, ainda antes destas poderem acontecer e levar ao aparecimento de sintomas indesejáveis. Em pelo menos duas situações distintas, utentes que tomavam um anticoagulante oral, o apixabano, expressaram a necessidade de perceber se a toma de um suplemento alimentar poderia interferir, ou não, com este fármaco. Daqui surgiu a necessidade de distinguir brevemente os mecanismos de ação dos anticoagulantes orais, assim como pesquisar um pouco sobre as interações que podem ocorrer para que, em outros atendimentos, a resposta seja transmitida com maior confiança e mais bem suportada por evidência científica.

Desenvolvimento

Atualmente, os fármacos anticoagulantes de primeira linha correspondem aos designados anticoagulantes orais diretos, nos quais se inclui o apixabano. Esta geração de fármacos surgiu para dar resposta à necessidade de adotar um tratamento que não exigisse uma monitorização frequente de parâmetros laboratoriais, como acontece no caso da varfarina. Este último fármaco possui uma janela terapêutica estreita e resposta variável consoante o indivíduo e os seus hábitos alimentares ou medicamentosos ⁽¹³⁻¹⁶⁾. Medicamentos como o apixabano, inibidores diretos dos fatores de coagulação, permitiram uma grande comodidade pela possibilidade de fixação de doses e pelo seu melhor perfil de segurança ^(13, 14). No entanto, ainda existe o risco de interações, sendo

neste contexto relevante pesquisar se os constituintes dos suplementos alimentares Viterra Mulher 50+ [®] e Centrum Plus [®] poderiam interferir com o apixabano, a pedido de utentes da farmácia. Adicionalmente, foi elaborado o anexo III com algumas tabelas adicionais de interações com outros compostos, além dos constituintes dos suplementos em estudo, servindo como material de consulta na farmácia. É importante reconhecer o protagonismo das enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo deste fármaco e que contribuem na redução dos níveis da sua forma ativa. Tal como é explícito no anexo III, se o apixabano for administrado concomitantemente com indutores ou inibidores destas enzimas, há a possibilidade de diminuir os seus níveis plasmáticos ou aumentá-los, respetivamente, destabilizando assim o processo de coagulação. De forma semelhante, transportadores de efluxo como a glicoproteína P (gp-P) que transportam o fármaco para o lúmen intestinal ou para a urina, têm como substratos diversos compostos, promovendo também a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas ou alimentares ^(13, 16).

Para o caso do suplemento alimentar Viterra Mulher 50+ [®], procedeu-se à análise atenta da sua composição. Continha vários tipos de vitaminas (A, complexo B, C, D, E e K) e minerais (cobre, cálcio, selénio, ferro, entre outros). De todos os constituintes, destacou-se a vitamina K por estar fortemente associada a interações com anticoagulantes orais como a varfarina. Como descrito no anexo III, este fármaco inibe a enzima responsável por regenerar a forma ativa da vitamina K, um cofator crucial na ativação dos fatores de coagulação. Com a administração exógena de vitamina K, é expectável a redução da eficácia da varfarina. No entanto, o apixabano não depende do metabolismo da vitamina K no processo de coagulação, porque exerce uma inibição direta do fator de coagulação Xa. Assim, os seus níveis, a sua eficiência e segurança não são alteradas pelo consumo desta vitamina. Recorrendo à ferramenta online “*drugs interaction*” e associando alguma informação obtida na literatura, verificou-se que pode existir uma interação entre a vitamina E e o apixabano, apesar de ser considerada moderada ⁽¹⁴⁾. A vitamina E é um antioxidante que exerce o seu efeito protetor ao reduzir o dano dos radicais livres nas membranas celulares ⁽¹⁷⁾. Parece demonstrar ainda outras propriedades, como um efeito anticoagulante (o mecanismo exato ainda está por elucidar, mas parece modificar a vitamina K e inibir mecanismos de coagulação dependentes da vitamina K) ^(18, 19). Evidência revela também a possibilidade da vitamina E ter atividade antiplaquetária ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Estudos *in vivo* não revelaram toxicidade ⁽¹⁹⁾ - e, no que toca ao apixabano, as interações deste fármaco e vitamina não estão bem descritas, no entanto, atendendo às propriedades desta vitamina, pode-se justificar a precaução na sua toma concomitante pela possibilidade de existir um efeito aditivo anticoagulante, além da possibilidade de diminuir a agregação plaquetária, favorecendo situações de hemorragia. Neste caso, a utente teve oportunidade de questionar o médico sobre o suplemento alimentar, tendo sido a dispensa feita

mais tarde juntamente com alguns avisos para estar atenta a possíveis sinais e sintomas de hemorragia.

No caso do suplemento alimentar Centrum Plus[®], tal como o caso anterior, trata-se de um complexo multivitamínico constituído por 13 vitaminas e 8 minerais, contendo também vitamina E, além de extrato de Ginkgo Biloba e extrato de Panax Ginseng. Este campo de pesquisa relacionado com a toma concomitante de apixabano e extratos de plantas necessita de um maior investimento considerando a atual escassez de evidência e a incerteza do impacto dos compostos naturais no efeito farmacológico do apixabano. Pode-se, no entanto, prever que com a ingestão de ginkgo biloba, haverá a absorção dos seus constituintes, como flavonóides agliconas, inibidores da CYP2C9 (responsável por uma parte, embora reduzida, do metabolismo do apixabano). Além disso, os ginkgolídeos são um componente predominante dos extratos de ginkgo biloba, apresentando propriedades antiplaquetárias, inibidoras das isoformas CYP3A4 e CYP2C9 e indutoras da gp-P⁽¹³⁻¹⁶⁾. Também possui a bilobalida, de atividade antiplaquetária, e que inibe a CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e também a gp-P⁽¹³⁻¹⁶⁾. De uma forma global, infere-se que a toma de apixabano com extratos enriquecidos nestes compostos pode levar, potencialmente, a um aumento do risco de hemorragia^(13-16, 22). Paralelamente, o extrato de ginseng também pode conter níveis de ginsenosídeos que inibem a CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 e exibem atividade antiplaquetária^(13-16, 22). Foi explicado ao utente que o conjunto total de substâncias podia, de forma aditiva ou sinérgica, exacerbar o efeito do apixabano, pelo que o ideal seria comunicar com o médico esta escolha para proceder a um acompanhamento.

Conclusão

Os anticoagulantes orais diretos trouxeram uma grande comodidade aos utentes, além de uma grande segurança. No entanto, a redução da monitorização de parâmetros laboratoriais com estes fármacos levou a uma menor interação entre paciente e profissional de saúde, contribuindo para um maior desconhecimento relativamente à interferência de produtos de venda livre no efeito farmacológico do apixabano. É importante não só reconhecer o mecanismo de ação deste medicamento, assim como identificar as suas diferentes vias de eliminação. O apixabano é um substrato de enzimas responsáveis pelo metabolismo de diversos fármacos, assim como de transportadores não específicos, sendo ambos possíveis locais de interações que podem favorecer o risco de hemorragia ou de eventos tromboembólicos. O estudos destas interações são escassos, principalmente para produtos como suplementos alimentares. Por isso, a dispensa ou recomendação de um produto que pode colocar em risco a saúde do utente deve ser decidida com base em informação científica e atual, sendo importante adotar uma postura preventiva.

Atividade 3: Xerostomia iatrogénica

Contextualização

Uma das queixas mais prevalentes nos idosos (afetando entre 20 a 30% desta população) corresponde à xerostomia, um sintoma oral definido como a sensação de boca seca que impacta gravemente a qualidade de vida dos indivíduos afetados⁽²³⁻²⁵⁾. Apesar de poderem existir diversas causas na sua origem, a polimedicação ganha relevância como uma das principais, sendo extremamente frequente na população idosa devido às doenças e comorbilidades que apresentam^(23, 24). Vários utentes dirigiram-se à farmácia com a mesma queixa, alguns apresentando também problemas de dentes, infeções fúngicas ou de halitose. O seu atendimento passou por tentar, em primeiro lugar, associar os sintomas a efeitos secundários de fármacos e proceder ao direcionamento para consulta médica. No entanto, apesar do farmacêutico não poder resolver a causa da xerostomia, há várias medidas não farmacológicas que podem ser divulgadas, pelo que foi necessário fazer uma pesquisa sobre este tópico para auxiliar no atendimento destes casos.

Desenvolvimento

Existe uma multiplicidade de causas subjacentes à xerostomia, sendo esta natureza multifatorial o principal desafio na etapa de diagnóstico e consequente seleção da terapia adequada para um determinado indivíduo^(23, 25). Dentro dos fatores principais, a polimedicação é um dos mais comuns, porque a lista de medicamentos que apresentam como efeito secundário a xerostomia é extensa (estima-se mais de 400-500 fármacos)⁽²³⁻²⁵⁾. Dentro destes fármacos, realçam-se as seguintes classes muito utilizadas atualmente: antihipertensores, fármacos diuréticos, antidepressivos e antipsicóticos, antiparkinsonianos, opióides, entre outros⁽²³⁻²⁵⁾. Considerando que a população geriátrica tipicamente é polimedicada, é de esperar que a probabilidade de estarem sujeitos a efeitos anticolinérgicos ou a outros mecanismos responsáveis por reduzir a taxa de fluxo salivar e induzir a xerostomia, seja maior^(23, 24). Consequentemente, a prevalência deste sintoma e do seu impacto na vida dos utentes é alarmante, pelo que o farmacêutico deve proceder ao direcionamento do utente ao médico para posterior diagnóstico e resolução, se possível, da causa da xerostomia.

Considerando as dificuldades que alguns utentes apresentam para obter cuidados de saúde imediatos, o farmacêutico deve proceder ao aconselhamento de medidas não farmacológicas que permitem tornar a situação mais tolerável e que são apresentadas de uma forma completa no anexo IV. Por exemplo, deve ser incentivado o aumento do consumo de água em pequenas quantidades de cada vez, garantindo a humidade na cavidade oral e mantendo o efeito protetor da saliva. Pode-se também recomendar chupar cubos de gelo^(23, 26, 27). Bebidas ácidas, como refrigerantes, devem ser evitadas por serem irritantes da mucosa, assim como a cafeína, tabaco ou álcool, por agravarem a sensação de secura na boca^(23, 26, 27). De modo a minimizar o impacto

negativo da xerostomia na saúde oral, a educação nutricional, as visitas frequentes ao dentista e o cuidado com a higiene oral são importantes, tal como é explicitado no anexo IV ^(23, 26, 27).

Relativamente a produtos de venda livre na farmácia para alívio temporário de sintomas, pode-se proceder ao aconselhamento de pastas de dentes próprias (por exemplo: Gum® Hydral®) para hidratação e conforto, que contenham fluoreto e não apresentem na sua composição lauril sulfato de sódio, um surfactante irritante da mucosa e que pode levar à boca seca ⁽²⁶⁾. Também é possível recomendar substitutos de saliva, na forma de sprays, como o Elgydium Clinic Xeros Spray®, ou geles. São assim designados por mimetizarem a saliva a nível biológico e físico, fornecendo uma ação protetora e lubrificante da mucosa oral ^(23, 25, 26, 28). A sua composição é variável consoante o tipo de produto, podendo conter uma diversidade de polímeros para 1) lubrificarem, 2) aumentarem a viscosidade ou 3) permitirem um efeito mais duradouro, como os polímeros mucoadesivos, além de minerais diversos, como o flúor ^(23, 25, 26, 28). Tendo em conta a elevada prevalência de doenças orais em utentes com xerostomia, estes produtos podem ser melhorados com a adição de algumas enzimas humanas, como a peroxidase ou lisozima, além de proteínas como as mucinas e lactoferrina ^(25, 29). Dentro dos produtos comercializados, os constituintes mais comuns correspondem à carboximetilcelulose, à goma xantina, hidroxietilcelulose, óleo de linhaça, óxido de polietileno e mucinas. Apesar de existirem relatos com a opinião de indivíduos a reforçar que, por exemplo, produtos contendo mucinas ou goma xantina têm melhores propriedades hidratantes e reológicas, verifica-se uma dificuldade em identificar quais os produtos mais vantajosos para alívio sintomático de xerostomia ^(23, 25, 26, 28, 29). Paralelamente, existem os estimulantes salivares que favorecem a produção salivar como consequência de uma ação química ou mecânica (ato de mastigação ou sucção) ^(23, 26, 28). Pode-se aconselhar a toma de rebuçados ou pastilhas, preferencialmente à base de xilitol e não de açúcar (como as XyliMelts®), ou produtos que possam conter alguns ácidos, como o ácido málico ou ácido cítrico ^(25, 29). Os rebuçados, comparativamente com as pastilhas, podem permitir um contacto mais duradouro com a mucosa oral. Apesar disto, a este nível também não existe evidência robusta a confirmar qual a melhor formulação ⁽²⁶⁾.

Considerando que os resultados obtidos em estudos comparativos sobre este tipo de tratamento são incertos, e que a efetividade de um produto está intimamente dependente da subjetividade individual, é importante incentivar o utente a experimentar os vários tipos de opções disponíveis, tendo sempre em consideração a sua capacidade económica, a severidade dos sintomas, a sua rotina diária e a altura do dia em que aplicará o produto ^(23, 26).

Para terminar, a pilocarpina é um agente parassimpaticomimético, que atua nos recetores muscarínicos (M1 e M3), tendo como indicação o tratamento de xerostomia em doentes com a síndrome de Sjögren ou doentes que fizeram irradiação para tratamento de cancro. Esta molécula só tem efeito em indivíduos que apresentam um tecido glandular funcional, como os utentes com

xerostomia iatrogénica. A prescrição deste medicamento deve ser feita com cuidado e um acompanhamento do médico, considerando os efeitos secundários colinérgicos ^(23, 27, 30, 31).

Mais informações sobre o tópico estão descritas no documento do anexo IV, o qual foi disponibilizado à equipa para completar ou atualizar a informação atualmente disponível.

Conclusão

Considerando a crescente prevalência da xerostomia, torna-se notório o desgaste físico e psicológico que esta condição provoca nos indivíduos. O seu tratamento deve ser alcançando através de uma abordagem interdisciplinar, onde os farmacêuticos podem proceder à educação sobre este sintoma oral, o seu impacto negativo a longo prazo e que medidas não farmacológicas podem ajudar a lidar com a condição. Dentro dos produtos comercializados em farmácia, existe uma diversidade de formulações que podem ser aconselhadas, tais como geles, sprays, pastilhas, rebuçados e outros, de composição variável. No entanto, a falta de suporte científico a indicar qual o produto mais eficiente aliado à variabilidade de resultados devido à subjetividade interindividual, dificulta o aconselhamento de substitutos da saliva ou estimulantes salivares. Não obstante, a literatura revela que o uso destes produtos continua a mostrar vantagens para quem os toma. Para finalizar, o farmacêutico deve promover o contacto do utente com outros profissionais de saúde, para se conseguir um diagnóstico, a resolução da causa da xerostomia ou minimização dos problemas da saúde oral. O médico poderá receitar, por exemplo, a pilocarpina que apresenta uma evidência robusta da sua eficácia para tratamento da xerostomia para indivíduos com tecido glandular funcional, apesar de também se fazer acompanhar de efeitos secundários que devem ser naturalmente considerados.

Atividade 4: Contraceção de emergência

Contextualização

Um utente estrangeiro deslocou-se até à farmácia e mostrou uma imagem da caixa de Postinor®, afirmando que queria levar uma. Apesar de se tentar proceder a uma dispensa segura, a barreira linguística, o nervosismo do utente e a grande afluência na farmácia, acelerou o processo, tendo sido a venda feita com base no conhecimento que o utente tinha tido uma relação sexual desprotegida recente com alguém que tinha tomado menos de duas vezes esta contraceção de emergência oral. É a missão do farmacêutico transmitir todos os cuidados relativamente à saúde sexual e reprodutiva, assim como promover o direito individual de fazer uma escolha segura. No entanto, neste caso, a comunicação não foi conseguida e, por isso, é necessária uma análise crítica do que aconteceu e do que deveria ter sido feito para um atendimento de qualidade e baseado nas competências técnico-científicas que o farmacêutico possui.

Desenvolvimento

A contraceção de emergência oral, ou vulgarmente designada como “pílula do dia seguinte”, corresponde ao recurso final, e de carácter de urgência, disponível em farmácia, para impedir uma gravidez indesejada após uma relação sexual desprotegida. Considera-se uma relação sexual não protegida aos envoltimentos consentidos sem o uso de métodos contraceptivos ou com possível falha desses meios de contraceção (por exemplo, o rompimento de um preservativo), ou perante um contexto criminoso, por relação sexual forçada em mulher que não usa contraceção ⁽³²⁻³⁴⁾.

No momento em que há na farmácia uma solicitação de contraceção de emergência oral, o farmacêutico deve proceder a um atendimento cuidadoso, especialmente porque a divulgação deste tipo de produto como “pílula” pode induzir em erro os utentes e levá-los à subestimação do composto e seus efeitos na saúde, além de não se tratar de uma forma de prevenção de uma gravidez resultante de relações sexuais posteriores, como um método de contraceção hormonal normal ⁽³²⁾.

Assim, deve-se começar por identificar a mulher que irá tomar a contraceção de emergência oral e definir as principais características da situação. Considerando a intimidade do tópico, muitos precisam de ter alguma privacidade para falar sobre o assunto, pelo que a primeira sugestão deveria ter sido, para uma comunicação confidencial e sem interrupções, a deslocação para um local mais isolado da farmácia, como um gabinete. Posteriormente, deve-se realizar uma pergunta associada à necessidade de confirmar se houve uma relação sexual desprotegida e há quanto tempo. No contexto do atendimento, o utente, em público, insinuou ter sido “muito recente” e não haver qualquer tipo de proteção. Como resposta, foi informado que o produto que desejava, o levonorgestrel, só teria o efeito se a relação sexual desprotegida tivesse acontecido há menos de 3 dias e que quanto mais rapidamente fosse o início do tratamento, maior o sucesso do efeito desejado ⁽³²⁻³⁴⁾.

A este nível, é importante que o farmacêutico reconheça as 3 formas de contraceção de emergência disponíveis em Portugal e informá-las ao utente. Existe o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre, menos acessível por ser necessário recorrer a um estabelecimento de saúde e a obtenção de uma receita médica, e de eficácia comprovada nas 120 horas depois da relação sexual. O DIU de cobre é capaz de impedir a fertilização por exercer toxicidade no espermatozoide (inibição da sua mobilidade, diminuição da sua sobrevivência, fagocitose, entre outros) e no óvulo (aceleração da sua apoptose), além dificultar a implantação do óvulo por favorecer condições citotóxicas inflamatórias no endométrio ⁽³²⁻³⁵⁾. Estão também disponíveis os compostos farmacológicos de toma única e oral de venda livre, como o levonorgestrel, já referido, de menor eficácia, e o acetato de ulipristal com um tempo de eficácia até 120 horas (5 dias) após a relação desprotegida. O mecanismo de ação da contraceção de emergência oral baseia-se no impedimento da ocorrência

da ovulação ou no seu atraso. O levonorgestrel bloqueia o pico da hormona luteinizante, fulcral para a libertação do óvulo maduro. No entanto, se a subida de hormona luteinizante já tiver ocorrido, esta substância não apresenta qualquer efeito. Contrariamente, o acetato de ulipristal tem também eficácia num período de tempo em que o levonorgestrel não atua. O acetato de ulipristal pode exercer o seu efeito bloqueador numa fase em que ocorre o aumento da hormona LH, atrasando assim a ovulação por 5 dias, correspondendo este período temporal ao tempo médio de vida dos espermatozoides. Esta diferença no mecanismo de ação deve-se ao facto do acetato de ulipristal atuar como modulador dos recetores de progesterona, um regulador da ovulação, atuando como agonista quando os níveis desta hormona são baixos, ou antagonista, com valores elevados. Crê-se que há uma redução da expressão de genes dependentes dos recetores de progesterona, os quais controlam as vias de sinalização mediadas pela hormona luteinizante fundamental para a rutura do folículo ^(32-34, 36, 37).

A escolha dos produtos a dispensar depende, assim, da eficácia do produto, do tempo exato decorrido desde da relação desprotegida e também das opções da mulher ⁽³²⁻³⁴⁾. Apesar da escolha do método poder ter sido “correta”, considerando a confirmação do utente à informação transmitida, o atendimento não se limita apenas a averiguar o tempo de eficácia dos métodos de contraceção de emergência oral e selecionar uma opção. É fundamental saber também que pode haver problemas de saúde ou condições que são critérios para referenciação ao médico. Citando exemplos, temos situações em que a mulher tem doenças de coagulação, asma grave com toma de glucocorticoides orais, doenças hepáticas graves, síndromes de má absorção, amamentação ou suspeita de gravidez ^(34, 38). Neste último tópico é fulcral reforçar que os meios de contraceção de emergência orais não são meios abortivos, devido aos mecanismos de ação já referidos ^(32, 33).

É também reconhecido que os indutores das enzimas do citocromo P450 (fármacos ou compostos expostos no anexo III) podem reduzir a eficácia dos CE, pelo que será importante também reconhecer se a mulher adota alguma terapêutica que afete este sistema enzimático ^(32, 34, 38). O levonorgestrel é eliminado principalmente por metabolismo hepático, através das enzimas CYP3A4 e CYP3A5. De modo semelhante, o acetato de ulipristal é transformado em metabolitos inativos pela CYP3A4 de uma forma muito extensa. Assim, mulheres que estejam sob o tratamento de antibióticos (como a rifampicina), antiretrovíricos (por exemplo, ritonavir ou rilpivirina), anticonvulsivantes (carbamazepina ou fenitoína), ou que tomam produtos com a erva de São João (ou hipericação), apresentam maior risco da contraceção de emergência oral ser inativada, por ocorrer indução enzimática. ^(32, 34, 38, 39).

Relativamente ao bem-estar da mulher, apesar de serem raros, é importante alertar para os efeitos indesejáveis, algo que não foi transmitido. É reconhecida a possibilidade de ocorrerem dores de cabeça, tonturas, fraqueza e fadiga (astenia), dor abdominal, sensibilidade nos seios e alterações

do ciclo menstrual. Talvez mais relevante ainda, seria mencionar a possibilidade de ter náuseas e vômitos, o que determina a repetição, ou não, da toma de contraceção de emergência oral. Adicionalmente, também deveria ter havido a comunicação no que toca à possibilidade de insucesso da toma ou efeitos indesejáveis duradouros (como dor abdominal ou hemorragias) para posterior referência ao médico ^(32, 34).

Para terminar o atendimento, deve-se informar sobre os métodos contraceptivos disponíveis, as suas características, eficácia e a segurança, não só por prevenirem (com maior eficácia) gravidezes indesejadas, como também por protegerem de infeções sexualmente transmissíveis ⁽³⁴⁾.

Conclusão

A farmácia comunitária deve ser um local acessível e com profissionais detentores de conhecimentos científicos para apoiar os utentes no que toca à sua saúde sexual e reprodutiva. Perante um atendimento menos bem executado, é necessário garantir um melhor domínio sobre o tópico. Esta atividade permitiu lembrar, por um lado, as diversas opções de contraceção de emergência disponíveis em Portugal (levonorgestrel, acetato de ulipristal e DIU de cobre), a sua eficácia distinta, resultante dos diferentes mecanismos de ação (e impossibilidade de funcionarem como meio abortivo), e a importância do espaço temporal relativamente à proteção sexual desprotegida para a sua seleção. Por outro lado, foi relevante para pesquisar sobre normas orientadoras de atendimento, que reforçam a importância da identificação dos problemas de saúde ou a terapêutica adotados pela mulher, porque podem originar efeitos não desejáveis e justificar a perda de eficácia do contraceção de emergência tomado. Reforçar a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, como vômitos que podem exigir uma segunda toma de CE, e referir que sinais devem alertar a procura do médico são também fundamentais. No final do atendimento, surge ainda a oportunidade do farmacêutico ensinar sobre os métodos contraceptivos regulares e promover a sua toma.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Tratamento para a perda de peso: naltrexona e bupropiom

Enquadramento do tema

A obesidade e o excesso de peso são considerados atualmente um dos maiores problemas de saúde pública, considerando a sua tendência mundial de crescimento. Entre 1990 e 2022, a prevalência teve um aumento superior ao dobro ^(40, 41). A literatura estabelece adequadamente os riscos na saúde que o excesso de peso (obesidade incluída) promove, sendo a evidência muito robusta ⁽⁴¹⁾. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a obesidade é quarto fator de risco para desenvolver as doenças não transmissíveis, como cancro, doenças respiratórias, cardiovasculares (hipertensão arterial), metabólicas (diabetes *mellitus* do tipo 2, dislipidemia), gastrointestinais, musculoesqueléticas e até neurológicas ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. A obesidade está associada a um impacto social e económico nas sociedades e a taxas de mortalidade significativas ^(41, 42). Estes dados despoletaram a necessidade internacional de criar não só estratégias não farmacológicas extremamente divulgadas, relacionadas com a mudança do estilo de vida, como também de desenvolver e explorar fármacos que fossem aprovados e que possuísem um perfil eficácia-segurança desejável para combater este problema ⁽⁴⁰⁾. Esta área de investigação é importante porque a obesidade é uma doença multifatorial, complexa e heterogénea e a alteração do estilo de vida pode ser muitas vezes insuficiente, com perdas de peso modestas e não sustentadas a longo prazo ^(40, 44, 45).

Terapêutica atual contra obesidade na Europa

Segundo a Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade, a terapêutica farmacológica deve ser recomendada após impossibilidade de alcançar os objetivos de perda de peso definidos (pelo menos 5% do peso, num intervalo entre 3 a 6 meses) e é feito em associação com as mudanças dos hábitos de vida. Devem ser prescritos os fármacos aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) para doentes obesos, consoante uma avaliação cuidadosa das vantagens e desvantagens do tratamento e uma adaptação adequada às características individuais do paciente ⁽⁴³⁾.

Atualmente, são aprovados pela EMA 6 medicamentos para tratar a obesidade a longo prazo na Europa, sendo eles o orlistato, a combinação de naltrexona/bupropiom de libertação prolongada, liraglutido (Saxenda®), semaglutido (Wegovy®), tirzepatida e o setmelanotido ^(45, 46). Em Portugal, apenas são comercializados 3 (naltrexona/bupropiom, orlistato e liraglutido). Existem também fármacos aprovados para uma indicação clínica distinta e que, no presente, são prescritos pelo seu uso *off-label*, tal como é o caso de alguns antidepressivos, como a fluoxetina, ou medicamentos para tratamento de diabetes *mellitus* do tipo 2, como a metformina ou o dulaglutido, liraglutido ou semaglutido das marcas Trulicity®, Victoza® e Ozempic®, respetivamente, e que têm apresentado uma situação de escassez no mercado, acarretando grandes consequências nos doentes que deles necessitam para o tratamento da diabetes. Por isso,

é importante a seleção dos fármacos (e marcas) aprovados para perda de peso e disponíveis no mercado nacional para evitar este tipo de constrangimentos ^(43, 47).

Dentro das alternativas terapêuticas anti-obesidade em Portugal, a combinação naltrexona/bupropiom apresenta no resumo das características do medicamento (RCM) uma indicação que “os efeitos neuroquímicos exatos de supressão do apetite (...) não são totalmente conhecidos”, sendo relevante proceder a uma revisão da informação sobre as substâncias ativas isoladas e sobre o mecanismo de ação, eficácia e segurança desta combinação ⁽⁴⁸⁾.

Bupropiom

O bupropiom é um antidepressivo atípico descrito pela primeira vez em 1969 ⁽⁴⁹⁾. Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1985, para tratamento de transtorno depressivo maior. Posteriormente, passou a ser indicado para cessação tabágica, em monoterapia ou em combinação com adesivos transdérmicos de nicotina e, mais tarde, para tratamento de obesidade combinado com a naltrexona. Também é aprovado para o transtorno afetivo sazonal ^(43, 50, 51).

Características estruturais

O bupropiom apresenta uma relação estrutural com a catinona, um alcalóide psicoativo encontrada nas folhas da planta *Catha edulis*. Atualmente, este fármaco é o principal derivado sintético deste alcalóide natural a ser utilizado na prática clínica, pertencendo ao grupo das catinonas N-alquiladas, como pode ser evidenciado na figura 1 ⁽⁵⁰⁾.

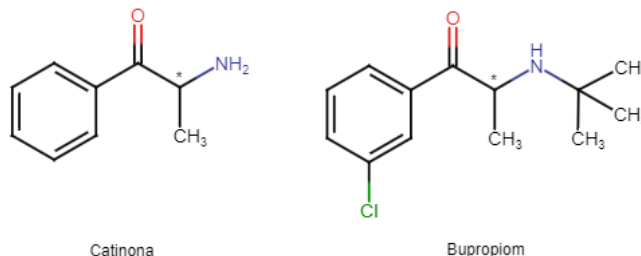


Figura 1 – Estruturas químicas da catinona e bupropiom. O asterisco indica o centro quiral das moléculas. Figura criada a partir do editor Marvin JS, baseado em ⁽⁵⁰⁾.

Comparando as duas substâncias, o bupropiom apresenta o núcleo principal da catinona, mas com um grupo terc-butilo ligado ao grupo amina, assim como um átomo de cloro na posição 3' do anel fenilo. Estas duas alterações são responsáveis pela redução da atividade psicoestimulante deste fármaco ⁽⁵⁰⁾. Paralelamente, Shalabi *et al.* (2017) revelaram que substituintes volumosos na amina destes compostos são responsáveis por favorecer o mecanismo inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina (mecanismo farmacodinâmico do bupropiom), enquanto que grupos alquilo pequenos (metilo) ligados à amina tornam as moléculas mais potentes na promoção da libertação de dopamina, noradrenalina e também serotonina nos neurónios pré-sinápticos, além de terem um efeito inibidor menos seletivo na recaptação dos três neurotransmissores ⁽⁵²⁾.

O bupropiom apresenta um único centro quiral, no carbono 2, existindo dois enantiómeros: o R-(-)-bupropiom e o S-(+)-bupropiom, o qual se julga ser a forma mais ativa. Apesar de ser possível

a separação dos enantiômeros, clinicamente este medicamento é administrado na forma de racemato, considerando que *in vivo* e em solução o processo de racemização é rápido ⁽⁵⁰⁾.

Relativamente às características químicas do bupropiom, trata-se de uma molécula pequena e muito lipofílica. No entanto, considerando o grupo β -acetona ligado ao núcleo fenilaquilamina que aumenta a polaridade, apresenta comparativamente com as anfetaminas (também com núcleo fenilalquilamina, muito semelhantes à catinona) uma lipofilia menor. É considerado uma base fraca, pelo que a sua comercialização é feita na forma de sal (cloridrato ou bromato de bupropiom) ⁽⁵⁰⁾.

Farmacocinética

O bupropiom é administrado oralmente, com uma absorção completa e rápida, sendo a sua concentração máxima atingida em 3 horas. Considerando a inexistência de uma formulação intravenosa (IV), a sua biodisponibilidade em humanos não está definida. No entanto, assume-se que é reduzida porque o bupropiom sofre um intenso efeito de primeira passagem, ainda que a absorção intestinal seja de 100%. Pode ser administrada de forma abusiva por via IV ou nasal ^(50, 53).

Esta substância apresenta um volume de distribuição elevado, sendo distribuída rapidamente e eliminada de uma forma mais gradual, com acumulação no tecido adiposo. É capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e a placenta humana ^(50, 53, 54). É também capaz de se ligar às proteínas plasmáticas (84%), apesar de não ser considerado clinicamente relevante ⁽⁵⁰⁾.

O tempo semi-vida ($t_{1/2}$) de eliminação do bupropiom é de 21h, aproximadamente. O bupropiom sofre um extenso metabolismo estereoquímico, parcialmente apresentado nas figuras 2 e 3 ⁽⁵⁰⁾. Os seus principais metabolitos, responsáveis por efeitos farmacológicos e toxicológicos, são o hidroxibupropiom (figura 2), o treohidrobupropiom e o eritrohidrobupropiom ⁽⁵⁰⁾.

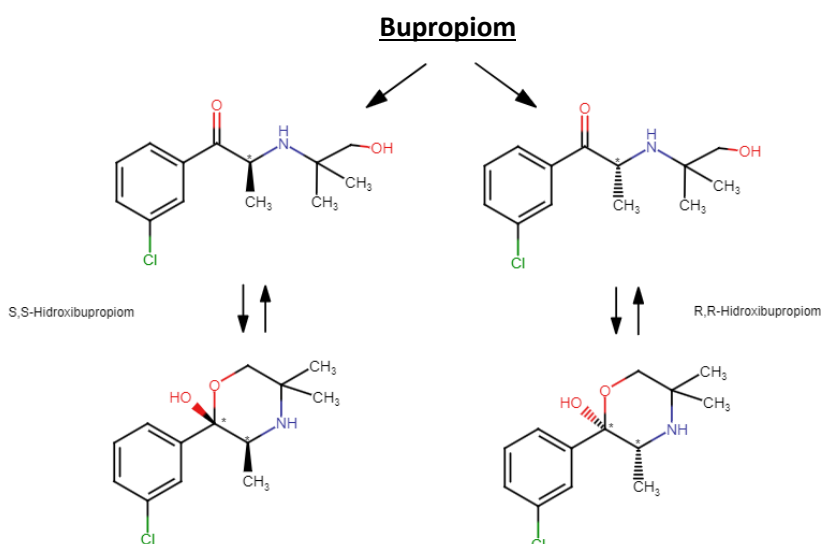


Figura 2 - Estruturas químicas dos metabolitos resultantes da hidroxilação do grupo terc-butilo seguido da formação do anel, por ação da CYP2B6 e, em menor extensão, por outras enzimas do citocromo P450. Figura criada a partir do editor Marvin JS, adaptado de ⁽⁵⁰⁾.

O hidroxibupropiom ($t_{1/2}$ de eliminação = 20h) é obtido principalmente através da via catalisada pela CYP2B6 tal como evidenciado na figura 2 ⁽⁵⁰⁾. O hidroxibupropiom e o treohidrobupropiom ($t_{1/2}$

de eliminação = 37h) atingem concentrações plasmáticas superiores ao do fármaco ^(50, 53-55). A potência do hidroxibupropiom comparativamente com o bupropiom é de 50% e a do eritrohidrobupropiom ($t_{1/2}$ de eliminação = 33h) e treohidrobupropiom é de 20% ⁽⁵⁰⁾.

Connarn *et al* (2017) determinaram nos seus estudos que a formação do treohidrobupropiom se devia à presença da 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase 1 (11 β -HSD-1) no fígado e à aldo-ceto redutase citosólica 7 (AKR7), sendo o único metabolito formado no intestino ^(50, 53-55). O eritrohidrobupropiom pode ser obtido numa reação catalisada pela 11 β -HSD-1. As estruturas químicas destes isómeros são apresentadas na figura 3 ⁽⁵⁰⁾.

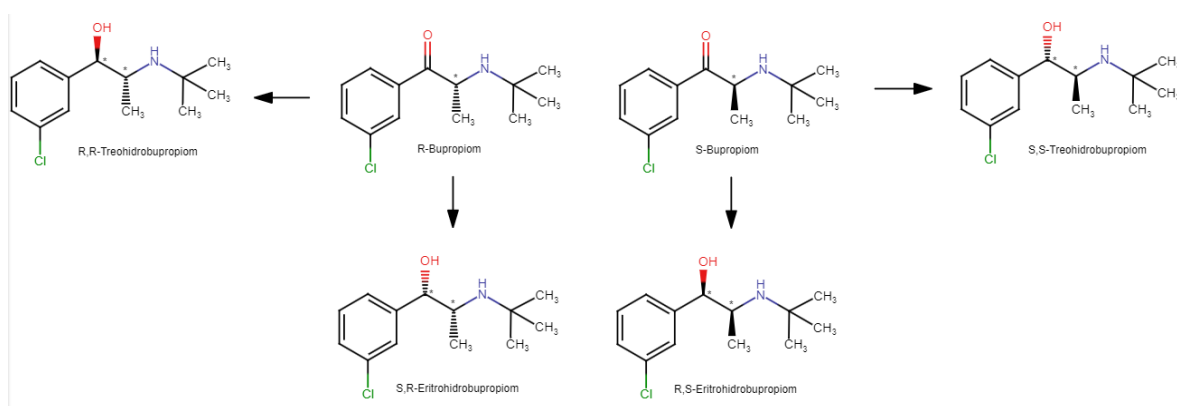


Figura 3 - Estruturas químicas dos 4 estereoisómeros (*S,S*-treohidrobupropiom, *R,R*- treohidrobupropiom, *S,R*-eritrohidrobupropiom, and *R,S*-eritrohidrobupropiom) obtidos após a redução do grupo carbonilo do bupropiom por carbonilo redutases (11 β -HSD-1 ou AKR7) com consequente formação de um novo centro quiral. O asterisco indica os centro estereoquímicos das moléculas. Figura criada a partir do editor Marvin JS, adaptado de (50).

Estes produtos resultantes do metabolismo são, por sua vez, transformados até à obtenção de compostos inativos para a sua posterior eliminação. Os metabolitos do bupropiom são excretados maioritariamente na urina (87%), seguido nas fezes (10%) ^(50, 53-55). Menos de 1% do composto ativo é eliminado na sua forma não metabolizada na urina. Adicionalmente, foi reportado que o bupropiom e metabolitos são também excretados através do leite materno ^(48, 50).

Apesar de existirem resultados controversos, foram reportadas diferenças farmacocinéticas do bupropiom entre os diferentes géneros. Estudos revelaram que a área sob a curva (AUC, da concentração sanguínea versus tempo) e concentração máxima do bupropiom e hidroxibupropiom são superiores nas mulheres. Os níveis elevados de metabolito justificam-se pela indução da CYP2B6 pelo estrogénios e a elevada AUC do bupropiom relaciona-se com a lipofilia deste fármaco e a sua acumulação no tecido adiposo ⁽⁵⁴⁾.

Farmacodinâmica

O bupropiom é um fraco e seletivo inibidor dos transportadores de membrana responsáveis pela recaptação na fenda sináptica de dopamina e de noradrenalina ^(43, 48, 50). Desta forma, aumenta os níveis das catecolaminas, justificando-se a este nível o efeito antidepressivo e também anoréxico deste fármaco (o qual será abordado mais adiante) ^(50, 54). Contrariamente à catinona ou

anfetaminas, o bupropiom e seus metabolitos não atuam através da estimulação dos transportadores para libertar esses neurotransmissores ⁽⁵²⁾.

A sua capacidade de bloquear a recaptação dopaminérgica no sistema mesolímbico de recompensa, aumentando os níveis de dopamina extracelular, pode justificar também a eficácia da bupropiom a ultrapassar a dependência tabágica ^(50, 56). Acredita-se que os sintomas de abstinência criados pela falta de nicotina são também reduzidos pelos efeitos noradrenérgicos e dopaminérgicos deste fármaco ^(49, 56).

Adicionalmente, o bupropiom e o hidroxibupropiom atuam como inibidores não competitivos de recetores nicotínicos, tais como $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 3\beta 4$, impedindo que a nicotina exerça os seus efeitos ⁽⁴⁹⁾. Alguns estudos referem que o hidroxibupropiom apresenta maior potência a este nível ⁽⁴⁹⁾.

Naltrexona

A morfina é uma das moléculas mais antigas reconhecidas pelo seu efeito analgésico, tendo, juntamente com outros alcalóides naturais, sido alvo de investigação para semi-síntese de novas moléculas. Considerando os efeitos indesejáveis associados a esta classe de compostos, houve a necessidade de se criar antagonistas semi-sintéticos, como a naltrexona. Esta molécula é, atualmente, um fármaco aprovado para indivíduos com um quadro de dependência de opióides ou de álcool, tendo sido sintetizado pela primeira vez em 1955 e patenteada em 1967 ^(43, 57, 58).

Características estruturais

A naltrexona é um dos derivados sintéticos da oximorfona, um opióide semi-sintético com atividade semelhante à da morfina. As estruturas químicas destes três compostos estão apresentadas na figura 4, evidenciando as três o núcleo morfina ^(59, 60). Ao contrário da morfina e da oximorfona, a naltrexona apresenta um grupo alquilo, o ciclopropilmetilo, ligado à amina terciária da molécula, possuindo uma atividade antagonista dos recetores opióides ^(58, 61, 62).

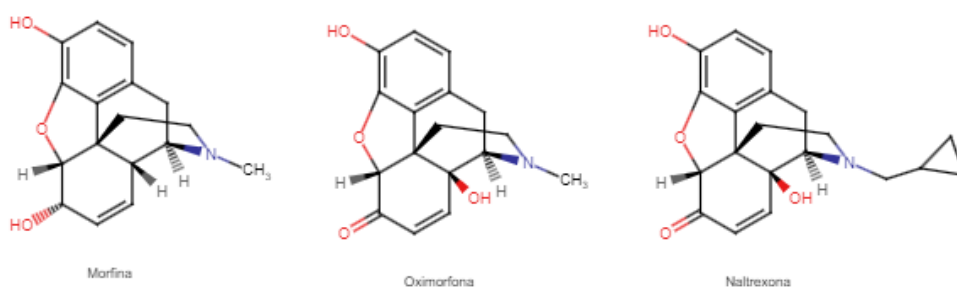


Figura 4 - Estruturas químicas da morfina, oximorfona e naltrexona. Figura criada a partir do editor Marvin Js, baseada em (60, 63, 64).

Os autores Hedrick S. *et al* (2021), avaliaram os efeitos antagonistas de uma série de análogos da naltrexona, evidenciando alguns tópicos relevantes a nível da relação-estrutura atividade da naltrexona. O grupo fenol, ligado ao carbono 3, estabelece uma ligação de hidrogénio no recetor opióide, sendo importante na farmacodinâmica destas moléculas. A título demonstrativo, dois análogos, em vez de terem um grupo hidroxilo, tinham um hidrogénio ou um grupo metoxilo,

perdendo por completo a atividade antagonista. Adicionalmente, a alteração do grupo 14β-hidroxi pode ser responsável por modificação da potência antagonista ou de alterar propriedades farmacocinéticas da naltrexona. Também foi reportado que a modificação da cetona ligada ao carbono 6 com, por exemplo, um grupo alceno, pode levar a antagonistas mais potentes ^(58, 62, 65).

Num outro estudo, verificou-se pela técnica de *docking*, que tanto a morfina como a naltrexona interagem com os resíduos de tirosina na posição 148 (por ligação de hidrogénio) e com o resíduo de ácido aspártico 147 (por interação eletrostática) dos recetores opióides, revelando-se como interações comuns e fundamentais de muitos agonistas e antagonistas. A naltrexona adicionalmente apresentava uma outra ligação de hidrogénio com um resíduo de lisina na posição 233. Os autores reportaram que os antagonistas tendencialmente estabelecem interações polares adicionais com outros resíduos, o que não acontece com agonistas ⁽⁶⁵⁾.

Farmacocinética

A naltrexona ($t_{1/2} = 4\text{h}$) pode ser tomada por comprimidos orais ou na forma de injeção intramuscular. Se administrada pela via oral, atinge a concentração máxima em 2 horas, apresentando uma absorção rápida e quase completa a nível gastrointestinal ^(53, 55, 61).

Apenas 5 a 6% desta substância ativa atinge o plasma, uma vez que a sua biodisponibilidade é muito afetada pelo metabolismo de primeira passagem ⁽⁴⁸⁾. A naltrexona é convertida no seu metabolito principal 6β-naltrexol ($t_{1/2} = 13\text{h}$) através da ação das dihidrodiol desidrogenases no fígado ^(53, 66). Este seu metabolito é ativo, duas vezes menos potente, mas atinge níveis plasmáticos superiores aquando da toma de naltrexona oral ⁽⁵⁴⁾. Tanto a naltrexona como os seus metabolitos não sofrem metabolização pelas enzimas do citocromo P450 ^(53, 55, 61).

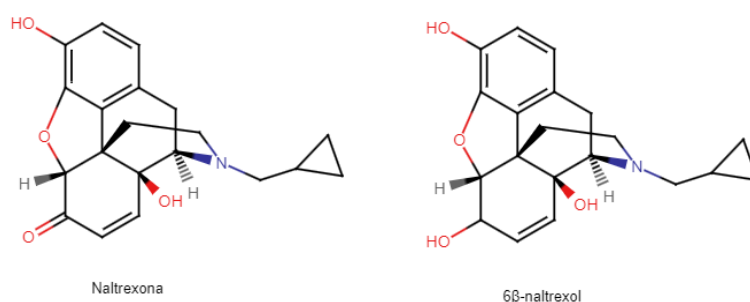


Figura 5 - Estrutura química da naltrexona e do seu metabolito principal, o 6β-naltrexol. Figura criada a partir do editor Marvin Js, baseada em (60, 67).

A naltrexona também apresenta um elevado volume de distribuição, acumulando-se no tecido adiposo, cérebro e baço, além de ter capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas (21%) ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Considerando os tempos semi-vida destes compostos, está indicado que a terapêutica com naltrexona deve ser adotada depois dos pacientes deixarem completamente de usar os opióides, uma vez que pode aumentar o risco de ocorrência de sintomas de abstinência ⁽⁶¹⁾.

A eliminação da naltrexona ($t_{1/2}$ de eliminação = 5h) e seus metabolitos é feita principalmente através dos rins (53 a 79%), sendo a via fecal minoritária ^(53, 55).

A literatura também reporta diferença entre géneros no metabolismo da naltrexona sendo que, androgénios como a testosterona, inibidores competitivos potentes da desidrogenase, levam a níveis inferiores de 6 β -naltrexol nos homens ⁽⁵⁴⁾.

Farmacodinâmica

Este fármaco é um antagonista opióide puro e não específico com elevada afinidade para os recetores μ , seguindo dos recetores κ e dos recetores δ (de afinidade mais reduzida). Deste modo, a naltrexona, por bloqueio competitivo, inibe os efeitos de substâncias opióides, justificando-se o seu uso em quadros de dependência ^(53, 54, 61). Acredita-se que o bloqueio dos recetores opióides possibilita a inibição dos efeitos de prazer e aditivos das substâncias, diminuindo assim a recompensa sentida aquando da toma deste tipo de compostos. Por exemplo, a naltrexona pode atuar a nível do núcleo accumbens, levando a uma redução da libertação de dopamina, efeito, este, promovido pelo etanol ^(49, 68). O antagonismo dos recetores κ pode estar associado a uma redução da sensação de disforia resultante do tratamento de dependências ^(53, 61).

Estudos realizados em animais permitiram associar os recetores μ e κ a mecanismos de regulação de curto prazo do comportamento alimentar, em que a administração de agonistas opióides favorece a ingestão calórica⁽⁶⁹⁾. Adicionalmente, ratos criados em laboratório sem o recetor μ -opióide, quando sujeitos a uma dieta gordurosa, não se tornavam obesos, realçando o papel destes recetores, sobretudo dos μ , no peso corporal ⁽⁷⁰⁾. Considerando esta premissa, a naltrexona surgiu como potencial tratamento para obesidade, porém, os seus resultados em monoterapia não foram os desejáveis, existindo uma perda de peso mínima ou nula ^(69, 71, 72).

A literatura reporta algumas diferenças na farmacodinâmica, consoante o género, sugerindo que os estrogénios modulam os recetores μ , levando à sua dessensibilização ⁽⁵⁴⁾.

Combinação de bupropiom/naltrexona

A combinação de bupropiom/naltrexona (90 mg/8 mg) para tratamento da obesidade foi aprovada em 2014 pela FDA e em 2015 pela EMA, estando indicada para todos os indivíduos adultos com um índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 30 Kg/m² ou, caso apresentem comorbilidades, um IMC entre 27 e 29,9 Kg/m² ^(43, 45, 48). O tratamento deve ser descontinuado se após 16 semanas não forem atingidos os objetivos e deve ser reavaliado anualmente ^(43, 48).

Mecanismo de ação

O mecanismo pelo qual a combinação de naltrexona/ bupropiom induz perda de peso não é totalmente compreendido dada a sua complexidade. No entanto, admite-se que ambos compostos atuam em duas vias, a via responsável pelo apetite no hipotálamo (figura 6) e o sistema de recompensa dopaminérgico. A sua toma concomitante leva à criação de um efeito sinérgico ^(54, 55).

Sistema de melanocortinas do hipotálamo

O bupropiom permite o controlo da fome e da sensação de saciedade, dado o seu efeito dopaminérgico e noradrenérgico no núcleo arqueado do hipotálamo, um dos núcleos mais

descritos na sua relação com a homeostasia energética, o consumo de alimentos e o equilíbrio dos níveis de glicose ^(43, 69, 73, 74). Neste núcleo existem os neurónios produtores do neuropéptido pró-opiomelanocortina (POMC) que podem ser ativados por estímulos, promovendo um efeito anoréxico ^(54, 66, 70). Estas células POMC quando estimuladas, por exemplo, pelas catecolaminas da fenda sináptica, permitem a libertação da hormona peptídica estimulante de melanócitos α (α -MSH), obtida a partir da clivagem do POMC, a qual se liga ao recetor 4 da melanocortina (MC4-R). Esta ativação é responsável pela diminuição do apetite e da necessidade de consumir alimentos assim como pela promoção de um maior gasto energético ^(43, 55, 69, 70, 74). Este neuropéptido atua em outras áreas do hipotálamo também responsáveis por mecanismos de controlo de peso ⁽⁵⁵⁾.

Paralelamente, os neurónios POMC libertam também um agonista endógeno dos recetores opióides, a β -endorfina. A sua ligação aos recetores μ do hipotálamo promovem a criação de um *feedback* negativo nos neurónios POMC, o que diminui a libertação de α -MSH e, por sua vez, reduz o efeito anoréxico do bupropiom quando tomado em monoterapia ^(53, 70). A adição da naltrexona ao bupropiom leva a um aumento da eficácia por promover o impedimento da ocorrência do *feedback* autoinibitório anteriormente mencionado, levando a uma ativação dos neurónios POMC com maior potência e a efeitos a longo prazo ^(48, 54).

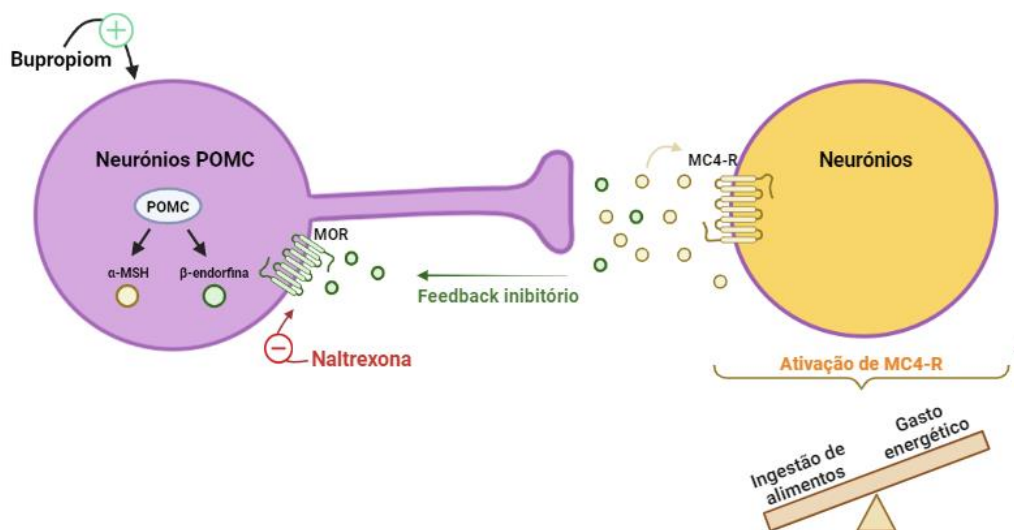


Figura 6 – Mecanismo de ação da combinação de naltrexona/bupropiom no hipotálamo. Pro-opiomelanocortina (POMC); hormona peptídica estimulante de melanócitos α (α -MSH); recetor 4 da melanocortina (MC4-R), recetor μ -opióide (MOR). Figura elaborada no editor online BioRender. Adaptado de (70).

Via de recompensa mesocorticolímbica dopaminérgica

A combinação naltrexona/bupropiom atua na via responsável por controlar a sensação de prazer perante um estímulo, como a ingestão de alimentos, modulando assim o comportamento alimentar e as atitudes de procura pela recompensa. Estas ações são da responsabilidade do sistema mesocorticolímbico que abrange várias áreas cerebrais como a área tegmentar ventral (do mesencéfalo), o núcleo accumbens, a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal ^(70, 74).

O bupropiom modula as vias de recompensa dopaminérgicas mesolímbicas, uma vez que este fármaco interfere nos níveis de dopamina na fenda sináptica. Este neurotransmissor é responsável por associar a ingestão de alimentos a uma experiência agradável, definindo o valor dos alimentos e promovendo comportamentos para os procurar e obter prazer. Em pacientes obesos, a ativação dopaminérgica está reduzida no hipotálamo, o que pode justificar a necessidade de comer de forma mais compulsiva. Desta forma, acredita-se que o bupropiom poderá reduzir os desejos sentidos por determinados tipos de alimento e evitar comportamentos da sua procura ^(35, 66, 69, 70, 75).

Estudos realizados com a naloxona, um antagonista opióide, permitiram revelar a sua ação moduladora no comportamento alimentar de ratos, contribuindo para o surgimento da hipótese que defende a importância dos opioides endógenos na modulação da palatabilidade de alguns alimentos. Foram realizados diversos estudos com a naltrexona, demonstrando a sua capacidade, tanto em animais como em humanos, de promover um menor consumo de alimentos agradáveis e uma menor estimulação do apetite ^(71, 72). Este efeito não se associa às náuseas, sintoma indesejável comum da naltrexona, nem parece interferir com a percepção sensorial da refeição ^(69, 71, 72).

O sistema de recompensa mesolímbico e as vias dos opióides parecem, assim, atuar de forma interdependente, em que várias áreas cerebrais, como o núcleo accumbens ou a área ventral tegmental, apresentam sobretudo os recetores μ , permitindo os opióides intervirem de modo a aumentar a sensação de prazer aquando o consumo de alimentos paláteis, promovendo a sua ingestão e um comportamento hedónico ^(71, 76). Assim, julga-se que o papel da naltrexona se baseia na modulação da sensação de prazer durante a ingestão dos alimentos, parecendo impossibilitar o aumento de dopamina aquando a ingestão de uma refeição, o que por sua vez promove uma menor sensação de recompensa e, consequentemente, um menor consumo de alimentos, sobretudo os considerados mais calóricos, ricos em açúcar, gordura ou sal ^(66, 70).

Estudos com base em imagens de ressonância magnética funcional em humanos revelam que a combinação naltrexona/bupropiom é capaz de reduzir a ativação do hipotálamo face a estímulos visuais alimentares, levando simultaneamente ao aumento da ativação de regiões corticais responsáveis pela 1) supressão de processos cognitivos ou motores, 2) interoção (processamento de estímulos) e 3) memória ^(54, 74, 77). O fenómeno de alteração que ocorre nas áreas cerebrais após estímulos alimentares ainda não é compreendido, mas o padrão de ativação distinto provocado por este medicamento revela o potencial controlo de impulsos e recuperação de uma resposta hipotalâmica que pode estar alterada. A diversidade de regiões do cérebro ativadas por este medicamento no humano é superior à dos animais da laboratório, reforçando também a complexidade da investigação do mecanismo de ação desta combinação de substâncias ativas ^(54, 74).

Eficácia

Estudos pré-clínicos

Um dos primeiros estudos realizados para a associação de naltrexona/bupropiom foi de natureza eletrofisiológica *in vitro*. Greenway *et al* (2009) usaram frações de hipotálamos de ratos e avaliaram o efeito estimulante tanto da naltrexona como do bupropiom nos neurónios POMC identificados através do uso de proteínas fluorescentes verdes. Os resultados permitiram verificar que a frequência de atividade das células POMC apresentava um aumento muito superior com o uso concomitante dos compostos. Um estudo *in vivo* dos mesmos autores em ratinhos magros e obesos permitiu observar uma menor ingestão de comida para os animais que tomaram a combinação de naltrexona/bupropiom, comparativamente com os outros grupos. Estes dados permitiram fortalecer a teoria que defendia a existência de sinergismo com esta combinação ^(69, 78).

Ensaio clínico de fase II

Para avaliar a eficácia e segurança desta associação, foram realizados dois ensaios clínicos de fase II randomizados e duplamente cegos. O primeiro estudo de Greenway *et al* (2009), detalhado resumidamente no anexo V, demonstrou que os grupos a tomar bupropiom e a combinação de naltrexona/bupropiom apresentavam percentagens de perda de peso superiores na 16ª semana, comparativamente com o grupo do placebo ou da naltrexona. Na 24ª semana, apenas o grupo a tomar a combinação continuava a perder peso, sendo mais eficaz ^(55, 69). O segundo ensaio procurou avaliar o efeito de perda de peso em 48 semanas e determinar a dose ótima de naltrexona (16, 32 ou 48 mg), como caracterizado no anexo V. No fim de 48 semanas, a combinação com a dosagem de naltrexona de 32 mg apresentou a maior perda de peso (6,6%), comparativamente com as outras combinações (5,5 e 5% para doses de 16 e 48 mg, respetivamente) ^(55, 69). Também revelou, assim como o primeiro ensaio, que a combinação é responsável por resultados superiores do que os que seriam previstos considerando o efeito individual de cada substância ativa ⁽⁷⁰⁾.

Ensaio clínico de fase III

Diversos ensaios de fase III foram realizados para a combinação bupropiom/naltrexona durante o seu desenvolvimento, de modo a avaliar a sua eficácia e segurança em larga escala. Foram realizados quatro ensaios clínicos de longo prazo (56 semanas), randomizados, multicêntricos, duplamente cegos e com pelo menos um grupo tratamento e um grupo placebo. Os participantes foram sujeitos a dietas hipocalóricas e alterações do seu estilo de vida ^(43, 74, 75, 79).

No ensaio *Contrave Obesity Research I*, detalhado no anexo V, avaliou-se a perda de peso média em três grupos distintos. O grupo que tomava naltrexona/bupropiom (32 mg/360 mg) obteve um valor de 6,1%, seguido pelo grupo a tomar uma combinação com 16 mg de naltrexona (vs 1,3% do grupo placebo). De forma semelhante, o ensaio *Contrave Obesity Research II* apresentou uma perda de peso média de 6,4% para o grupo do tratamento da combinação na dosagem máxima (32mg/360mg diários), comparativamente com 1,2% do grupo placebo. Para ambos se verificou

uma melhoria de marcadores de risco cardiometabólicos como a redução do perímetro abdominal, dos níveis de triglicerídeos e da proteína C reativa no grupo de tratamento ^(43, 74, 75, 79).

No anexo V, encontra-se um resumo das características do ensaio *Contrave Obesity Research – Behavior Modification*. Implementou-se em todos os grupos deste ensaio um programa de terapia comportamental intensiva baseada em alterações do estilo de vida controladas e adaptadas para os objetivos individuais de cada doente. A perda de peso foi alta (9,3%) para os indivíduos que receberam a combinação de naltrexona e bupropiom na dosagem máxima (vs 5,1% do placebo). O grupo de tratamento apresentava melhorias nos parâmetros cardiometabólicos como o perfil lipídico, controlo glicémico, resistência à insulina ^(43, 74, 75, 79). Ainda, por ressonância magnética funcional, verificou-se que este grupo tinha melhor controlo do seu comportamento alimentar ⁽⁷⁵⁾.

O *Contrave Obesity Research-Diabetes* (anexo V) avaliou o efeito de naltrexona/bupropiom (32mg/360mg diários) em indivíduos com diabetes *mellitus* do tipo 2. Ocorreu uma variação de peso corporal de 5,0% para o grupo de tratamento (vs 1,8% do placebo). Observou-se também uma melhoria dos fatores de risco, como o aumento de lipoproteína de elevada densidade (HDL), redução dos triglicerídeos e do perímetro abdominal. Apresentou também uma diminuição de 0,6% da hemoglobina glicada (HbA1c) no grupo de tratamento (vs 0,1% no placebo) ^(43, 74, 75, 79).

Os ensaios evidenciam que esta associação cumpre os objetivos terapêuticos para a perda de peso e promove a melhoria do controlo do apetite e de parâmetros cardiometabólicos, melhorando a autoestima e a qualidade de vida dos participantes ^(43, 74, 75, 79).

Segurança

Bupropiom

Dentro dos efeitos adversos, os mais comuns correspondem a insónia, agitação, cefaleias, xerostomia, náuseas, obstipação e ansiedade. Sintomas como sonhos vívidos, alucinações, alterações de comportamento ou de atenção, tremores, febre e outros, também foram reportados. Adicionalmente, numa fase inicial, o bupropiom era comercializado numa dosagem de 900mg, tendo sido removido do mercado por se ter verificado a ocorrência de convulsões em pacientes bulímicos. Foi reintroduzido na dosagem de 450mg, quando se descobriu que este efeito é dependente da dose administrada. Atendendo à severidade deste efeito adverso, é contraindicado, tanto em monoterapia como em combinação com a naltrexona, em doentes sujeitos a terapêutica ou situações que diminuem o limiar convulsivo, tais como indivíduos com antecedentes de convulsões, com diagnóstico de anorexia ou bulimia nervosa ou que estão a descontinuar de forma abrupta determinados fármacos (antidepressivos, antipsicóticos entre outros) ^(50, 66).

De acordo com a informação de estudos *in vitro*, o bupropiom e hidroxibupropiom são inibidores fracos da CYP2D6, enquanto que a treohidrobupropion e eritrohidrobupropion são inibidores relativamente fortes. Daqui pode-se prever as interações medicamentosas com outros

fármacos metabolizados por esta isoforma, nomeadamente os inibidores seletivos de recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos (como o haloperidol ou risperidona), β -bloqueadores (como o metoprolol) e antiarrítmicos do tipo 1C (como a flecainida). Paralelamente, a eficácia dos pró-fármacos que dependem do metabolismo pela CYP2D6, como o tamoxifeno, pode reduzir com a toma concomitante da bupropiom (ou da sua combinação com naltrexona) ^(48, 50, 55).

É necessário considerar a toma concomitante do bupropiom e fármacos inibidores da CYP2B6, como o clopidogrel, que poderá aumentar a exposição ao bupropiom e diminuir a de hidroxibupropiom ⁽⁶⁶⁾. As consequências na prática clínica a este nível não são conhecidas, mas pode existir uma interferência na eficácia da associação ⁽⁴⁸⁾. Indutores desta isoforma enzimática, como o ritonavir ou carbamazepina, devem também ser considerados com cautela ^(48, 50).

Considerando que o bupropiom eleva os níveis de catecolaminas, a sua associação com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) pode induzir crise hipertensiva e a exacerbação dos efeitos resultantes das vias catecolaminérgicas, sendo contraindicado. A sua toma com outros antidepressivos pode ainda exacerbar sintomas de depressão ou levar à ideação suicida ^(48, 50).

Por efeito aditivo dopaminérgico, a toma concomitante de bupropiom e medicamentos como a levodopa pode provocar toxicidade neuronal. Por isso, administração conjunta deve ser equacionada com particular cuidado ⁽⁴⁸⁾. Foi também reportado um efeito noradrenérgico do bupropiom, que se associa ao aumento da pressão arterial ^(48, 66).

O potencial de abuso desta substância é considerado baixo. No entanto, dentro dos antidepressivos, é o mais comumente usado de forma imprópria ^(50, 52). Relatos de casos de abuso descrevem euforia e aumento de energia após consumo dos comprimidos esmagados, por via nasal. Foram também reportados sentimentos de paranoia, irritabilidade e mau humor em períodos de abstinência ⁽⁵⁰⁾. O consumo de uma quantidade superior a 5g poderá levar a toxicidade neurológica (convulsões, agitação, confusão, alucinações) e cardiovascular (taquicardia, hipertensão), sendo a paragem cardiopulmonar a principal causa de morte por intoxicação. Estima-se que a menor dose responsável por morte de humanos seja de 329 mg/Kg ⁽⁵⁰⁾.

Naltrexona

Os efeitos adversos mais comuns da naltrexona são as náuseas, dores de cabeça, tonturas, ansiedade e fadiga. Existe também um risco elevado de lesão das células hepáticas, sendo mesmo contraindicada em indivíduos com falência hepática ou hepatite aguda ⁽⁷²⁾.

Em pacientes que dependem dos opioides, a naltrexona pode induzir sintomas de abstinência ⁽⁷²⁾. Acresce que a administração de concentrações elevadas de opiáceos para tentar compensar o mecanismo antagonista da naltrexona pode levar a intoxicação com opiáceos e até a um episódio fatal ^(48, 66). Estes cuidados devem ser considerados, quer em monoterapia, quer no uso em associação com bupropiom ⁽⁴⁸⁾.

O metabolismo pelas enzimas do citocromo P450 é reduzido nesta molécula, daí existir reduzida evidência sobre interações medicamentosas a este nível ⁽⁶¹⁾. Um estudo *in vitro* revelou que a naltrexona inibe algumas isoformas do citocromo P450, como a CYP2C9 e CYP2D6, mas este efeito não é clinicamente significativo utilizando concentrações terapêuticas de naltrexona ⁽⁶¹⁾.

Combinação naltrexona/bupropiom

Considerando o que foi exposto anteriormente, os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados durante os ensaios clínicos de naltrexona/bupropiom foram problemas gastrointestinais, geralmente transitórios, como náuseas e vômitos, obstipação, diarreia e xerostomia. Também pode ocorrer dor abdominal e disgeusia. Sintomas como tonturas, tremores, cefaleias, sudorese, afrontamentos, problemas de ansiedade e distúrbios do sono, como a insônia, também foram reportados como frequentes, podendo ser necessária monitorização ^(43, 48, 74, 75).

Numa tentativa de minimizar a ocorrência dos efeitos adversos mais comuns, é recomendado, no início do tratamento, uma titulação da dose ao longo de quatro semanas. A primeira semana começa pela toma matinal de um comprimido, e não noturna, de modo a minimizar perturbações da qualidade do sono. Na semana 2, administra-se um comprimido de manhã e à noite, e na terceira semana, administram-se dois comprimidos de manhã e um à noite, passando, na quarta semana, para a toma de quatro comprimidos diários (dose máxima) ^(43, 45, 48, 75).

Doentes com idade superior a 65 anos devem utilizar esta combinação com precaução, não sendo recomendada para doentes com mais de 75 anos. Nos ensaios clínicos apenas 2% da população era idosa, não havendo por isso informação que garanta nestes indivíduos o mesmo efeito que ocorre nos jovens ^(48, 66, 74). Adicionalmente, esta população é mais vulnerável à ocorrência de efeitos adversos do SNC, além de tendencialmente apresentarem uma função renal diminuída, o que poderá interferir com a excreção dos fármacos ^(48, 66). Por associação, este tratamento está contraindicado em doentes com insuficiência renal terminal e terá de existir um ajuste de dosagem para insuficiência renal moderada a grave. Está também contraindicado para doentes com compromisso hepático grave e não é recomendado na doença hepática moderada ^(43, 48, 66).

Um dos últimos ensaios clínicos realizados para este medicamento, numa fase pós comercialização, consistiu num total de 8910 participantes de elevado risco cardiovascular, no qual se pretendia avaliar a segurança cardiovascular da associação de naltrexona/bupropiom se tomada num longo período de tempo. No entanto, este ensaio foi interrompido precocemente, após ter sido divulgada informação confidencial do ensaio, pelo que não existe informação estatística que garanta a segurança cardiovascular deste medicamento. Uma meta análise baseada em três ensaios clínicos da naltrexona/bupropiom concluiu que não existe um risco aumentado de efeitos cardiovasculares adversos maiores (como morte cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal e enfarte do miocárdio não fatal) com a toma dos fármacos isoladamente ou em combinação,

comparativamente com o placebo ^(44, 74, 75, 79). Após a comercialização, entre 2014 e 2021, foram apenas reportados 15 casos de eventos cardiovasculares adversos maiores ⁽⁴⁴⁾. Apesar disto, a naltrexona/bupropiom não corresponde à primeira linha de tratamento para obesidade, considerando a falta de demonstração da segurança a este nível. A FDA pediu outro ensaio para avaliar a segurança da naltrexona/bupropiom a longo prazo ^(44, 66, 80).

No RCM são descritos como frequentes o aumento da pressão arterial, afrontamentos, palpitações ou a frequência cardíaca aumentada, sendo também é possível a ocorrência de taquicardia. Uma das contraindicações deste fármaco é o seu uso em indivíduos com hipertensão arterial não controlada. Para quem tem hipertensão controlada, deverá ter seus valores de pressão e de frequência cardíaca monitorizados ^(43, 48, 66).

Não houve um estudo próprio para correlacionar a toma desta combinação com a ocorrência de convulsões. Todavia, nos ensaios clínicos verificou-se que a incidência de convulsões não era superior à incidência obtida com a toma da dose aprovada de bupropiom em monoterapia. Apesar disto, deve-se sempre avaliar estes indivíduos e, em especial, ter cuidados acrescidos com quem sofreu trauma na cabeça, para quem consome muito álcool, indivíduos dependentes de cocaína ou estimulantes, indivíduos que tomam medicação oral para diabetes ou insulina, para não favorecer episódios de hipoglicemia e, conseqüentemente, de convulsão, e também pacientes que usam concomitantemente drogas que diminuem o limiar convulsivo (como os antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteróides, quinolonas e antihistamínicos sedativos) ^(48, 75). É contraindicado em indivíduos em abstinência de álcool ou benzodiazepinas ⁽⁴⁸⁾.

Nos ensaios clínicos, a diferença da incidência da depressão ou ansiedade entre o placebo e o grupo que tomou naltrexona/bupropiom não foi significativa, por isso, esta associação pode ser recomendada em pacientes obesos com alguns transtornos de humor e ansiedade ⁽⁷⁵⁾. No entanto, é necessário ter cuidado com a terapêutica dos pacientes, considerando potenciais interações medicamentosas com antidepressivos ⁽⁷⁵⁾. Para evitar interações da naltrexona/bupropiom com IMAOs, deve existir um intervalo superior ou igual a 14 dias entre as tomas ^(48, 66, 75). Após a comercialização desta associação, foram ainda reportados casos de ideação suicida, pelo que deve ocorrer monitorização a este nível ^(45, 48, 66, 75).

Se for necessário a adoção de uma terapêutica opióide temporária, deve-se interromper o tratamento anti-obesidade e utilizar doses mais baixas de opioides. A terapêutica pode ser retomada com cuidado entre sete a dez dias após a descontinuação dos medicamentos com opiáceos para minimizar sintomas de abstinência ^(48, 66). Indivíduos com dependência de opiáceos ou seus agonistas, ou que estão em abstinência, não devem tomar esta associação. ⁽⁴⁸⁾.

Esta combinação é contraindicada a mulheres grávidas, considerando a informação limitada para este grupo populacional e o impacto negativo da redução do peso corporal na saúde do feto.

Igualmente, não é recomendada a mulheres a amamentar ^(48, 66). A terapêutica está contraindicada também para indivíduos com tumores no SNC ou com bipolaridade, tendo sido reportados casos de ocorrência de episódios de mania. Não há evidência de abuso desta associação ^(43, 45, 48).

Conclusão

Em suma, a combinação de naltrexona/bupropiom (8mg/90mg), na forma de comprimidos de libertação prolongada, é uma das alternativas existentes de terapêutica de longo prazo, eficaz no combate à obesidade, problema muito prevalente na sociedade atual.

Estudos em *in vitro* ou *in vivo* reforçaram o efeito positivo sinérgico anoréxico criado pela combinação de duas substâncias ativas, disponíveis no mercado em monoterapia: a naltrexona, reconhecida como antagonista dos opióides, tornando-se relevante num quadro de dependência de opiáceos ou tabaco; e o bupropiom, um antidepressivo atípico. O mecanismo de ação desta combinação para tratar a obesidade ainda não foi completamente clarificado, considerando o envolvimento de duas substâncias ativas que atuam de forma independente e também complementar em diversas áreas cerebrais envolvidas no controlo do apetite, na homeostasia energética e na vertente comportamental hedónica e de recompensa. A nível do hipotálamo, atuam para garantir uma estimulação sustentada das células POMC, favorecendo a perda de peso, sem a ocorrência do *loop* inibitório a limitar a eficácia medicamentosa. A nível do sistema de recompensa cerebral, podem promover a redução da ingestão calórica, do prazer aquando a ingestão ou modular o comportamento, evitando consumo compulsivo e reduzindo os desejos alimentares.

Ambos os fármacos são bem absorvidos quando tomados oralmente, sendo sujeitos a metabolismo no fígado, responsável por alterar a sua biodisponibilidade e originar metabolitos que também apresentam atividade farmacológica. São maioritariamente eliminados através da urina.

Nos ensaios clínicos de fase III, os resultados dos grupos que tomaram a combinação de naltrexona/bupropiom apresentaram uma eficácia maior comparativamente com placebo, com valores situados entre 5% a 9,3%. Uma melhoria relevante foi também observada em fatores de risco cardiometabólicos como o perímetro abdominal, o perfil lipídico, a HbA1c de participantes com diabetes, entre outros, contribuindo para uma melhor qualidade de vida.

Apesar do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares não estar estabelecido, sendo necessário um novo ensaio nesta área como já requisitado pelas autoridades, este medicamento apresenta-se como uma alternativa tolerável e sem potencial de abuso, cujos efeitos adversos maioritários são problemas gastrointestinais transitórios, especialmente náuseas, durante as semanas de titulação de dose, assim como alguns efeitos no SNC, como as cefaleias. Grupos de indivíduos como idosos, mulheres grávidas ou a amamentar, com elevado risco de ter convulsões, que possam entrar em síndrome de abstinência de opióides ou de álcool, que têm doença renal ou hepática grave, são alguns casos em que esta medicação é contraindicada.

Tema 2 – Potencial terapêutico dos canabinóides no tratamento da doença de Parkinson

Enquadramento do tema

A doença de *Parkinson* é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns, tendo a sua prevalência duplicado nos últimos 26 anos ^(81, 82). Associa-se a sintomas relacionados com o movimento, nomeadamente tremor em repouso, rigidez muscular, instabilidade postural, bradicinesia, e sintomas não-motores como distúrbios do sono, dificuldades de fala e problemas de saúde mental ^(81, 82).

A tendência desta doença crónica é agravar-se progressivamente com o tempo e, não sendo conhecida a sua etiologia, não tem cura ⁽⁸¹⁾. A terapêutica de Parkinson assume relevância na atenuação de sintomas, sendo a levodopa (L-DOPA) a primeira linha de tratamento, dado o seu efeito na diminuição dos sintomas motores mencionados ⁽⁸¹⁻⁸³⁾. No entanto, o seu uso a longo prazo pode levar à perda de eficácia do fármaco, assim como à indução de discinesia que pode afetar, em dois anos, até cerca de 35% dos pacientes ^(82, 83). Esta discinesia engloba perturbações de movimento como coreia e atetose, incapacitando deste modo doentes de Parkinson.

Considerando as limitações que esta terapêutica apresenta, as áreas de investigação procuram focar-se em mecanismos neuromoduladores inovadores envolvendo, por exemplo, o sistema endocanabinóide existente nos circuitos dos gânglios basais. Este núcleo cerebral é constituído por um conjunto de estruturas subcorticais responsáveis pelos processos de movimento voluntário, nomeadamente, a sua iniciação, execução e orientação ⁽⁸³⁾. Dentro dos seus constituintes, realça-se a existência do núcleo caudado e putâmen (que juntos são reconhecidos como corpo estriado), do globo pálido e da *substantia nigra pars compacta*. Estas estruturas ganham relevância uma vez que os sintomas motores típicos da doença de Parkinson são atribuídos à intensa perda dos neurónios dopaminérgicos no circuito entre a substância negra e o corpo estriado ^(82, 83).

Assim, em termos teóricos é proposto que compostos da *Cannabis sativa L.*, sobretudo o canabidiol (CBD), apresentam potencial terapêutico para alívio de sintomático da doença ou para redução da discinesia induzida pela L-DOPA ^(82, 83).

Sistema endocanabinóide e a doença de Parkinson

O sistema endocanabinóide corresponde uma via de sinalização que compreende um conjunto de neurotransmissores lipídicos endógenos, os endocanabinóides, os seus recetores, transportadores e as enzimas necessárias para os seus processos de síntese ou catabolismo ⁽⁸³⁾.

A partir dos fosfolípidos membranares é possível a formação dos endocanabinóides, como a N-araquidonoiletanolamina ou anandamida e o 2-araquidonoilglicerol, de uma forma dependente dos níveis intracelulares de cálcio ⁽⁸³⁾. Estes compostos endógenos são produzidos e libertados nos neurónios pós-sinápticos, através do transportador membranar endocanabinóide (EMT), e exercem

os seus efeitos ao atuar nos recetores canabinóides ^(83, 84). Estes recetores tipicamente pré-sinápticos podem ser classificados em dois principais subtipos, o recetor canabinóide do tipo 1 (CB1), maioritariamente presente no SNC, e o recetor canabinóide do tipo 2 (CB2), predominante na periferia, nomeadamente, nas células do sistema imunológico ^(83, 85). Atualmente, associam-se a este sistema outros recetores, também acoplados à proteína G, como o GPR55, GPR3, GPR6 ou GPR12 ^(83, 86, 87).

É reconhecido que os recetores canabinóides são densamente expressos no circuito dos gânglios basais, tanto em animais como em humanos, assumindo o CB1 um papel relevante na regulação da atividade de neurotransmissores, incluindo a dopamina, nesta área cerebral ⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. Quando ativado, o recetor CB1, maioritariamente expresso em neurónios GABAérgicos e glutamatérgicos, promove efeitos inibitórios da libertação de diversos neurotransmissores através de mecanismos intracelulares típicos de recetores acoplados a proteína G, como a inibição da enzima adenilciclase e interferência na via de sinalização da adenosina monofosfato cíclica/proteína cinase A (cAMP/PKA), além da inibição dos canais de cálcio dependentes da voltagem ^(83, 88). Apesar do recetor CB1 não ser muito expresso nos neurónios dopaminérgicos da área nigro-estriatal, a sua atividade em células cerebrais cujos principais neurotransmissores correspondem ao glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA) ou opióides, permite estabelecer uma conexão com os neurónios dopaminérgicos ⁽⁸³⁾. Foi reportada a formação de heterodímeros entre o recetor CB1 e o recetor dopaminérgico D2 de neurónios do corpo estriado, reforçando a modulação das atividades destes sistemas. Aliado a isto, alguns compostos, como a anandamida, conseguem diretamente atuar sobre o sistema dopaminérgico através do recetor de potencial transitório vanilóide subtipo-1 (TRPV1) expresso na zona nigroestriatal ⁽⁸³⁾. Relativamente ao recetor CB2, demonstrou-se a sua presença na via de sinalização nigroestriatal nos cérebros humanos. Estudos em ratinhos evidenciaram uma relação entre estes recetores e alterações patológicas, nomeadamente, a nível psicomotor ⁽⁸³⁾. Estudos de associação genómica ampla sugerem que o gene *Cnr2*, o gene que codifica os recetores CB2, correlaciona-se com a doença de Parkinson, reforçando mais uma vez a possibilidade destes recetores assumirem um papel importante na modulação dopaminérgica em patologias motoras ⁽⁸³⁾. Por fim, os recetores CB2 são também importantes na regulação da atividade das células da glia, fundamentais na progressão da doença de Parkinson.

Inflamação e stress oxidativo neuronal na doença de Parkinson

Atualmente, não se conhece a causa responsável pelo início da degeneração e morte neuronal característica da doença de Parkinson, mas reconhece-se o seu favorecimento por fatores genéticos ou idiopáticos (como exposição a metais pesados, infeções virais, entre outros)⁽⁸³⁾.

Independentemente dos fatores associados à doença, a inflamação neuronal e o stress oxidativo são ambos processos responsáveis pelo agravamento do dano neuronal na doença de Parkinson⁽⁸³⁾.

A literatura reporta que os neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* apresentam elevados níveis de substâncias oxidantes, como o ferro na forma livre e neuromelanina. Adicionalmente, contém concentrações baixas de enzimas antioxidantes protetoras, como a glutathione peroxidase, e outros compostos antioxidantes como a vitamina E. A combinação destes fatores torna os neurónios desta porção cerebral suscetíveis a fenómenos de stress oxidativo com formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e danos citotóxicos, como a peroxidação lipídica, oxidação de ácido desoxirribonucleico (DNA) e nitração das proteínas. A cadeia respiratória pode ser inibida nas mitocôndrias como consequência deste ambiente oxidativo, ocorrendo também o aumento do glutamato, um neurotransmissor excitatório que estimula os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), induzindo um fenómeno de excitotoxicidade e consequente ocorrência de morte neuronal por processos de necrose e apoptose^(83, 89). Foi também reportado que as ROS podem induzir esta excitotoxicidade ao ativar os recetores NMDA, além de induzir inflamação⁽⁹⁰⁾.

Os fenómenos inflamatórios e de degeneração na doença de Parkinson estão associados às células da glia, considerando a presença de uma microglia reativa e astrócitos nas áreas de neurónios com lesão⁽⁸³⁾. Estudos *post-mortem* permitiram confirmar a existência de agentes pró-inflamatórios, assim como uma elevada concentração de células da microglia ativadas⁽⁹⁰⁾.

A microglia é capaz de secretar e libertar citocinas e de realizar quimiotaxia e fagocitose, podendo apresentar dois fenótipos diferentes: o M2, com uma atividade anti-inflamatória e regeneradora de tecidos, e o M1, com efeitos inflamatórios. O seu impacto na degeneração neuronal resulta da produção de ROS, do óxido nítrico (NO), quimiocinas e interleucinas como a IL-1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que por sua vez contribuem para aumentar progressivamente a inflamação, promovendo o recrutamento de mais células da microglia e agravando a morte neuronal⁽⁸³⁾. Este tipo de células expressa recetores CB2, estando sobreexpressos em situações de inflamação. Relativamente aos astrócitos, estes são responsáveis por garantir a integridade da barreira hematoencefálica, regular a transmissão neuronal e a estabilidade da excitabilidade celular, além de proceder à manutenção estrutural dos neurónios, promovendo a sua sobrevivência e crescimento com a libertação de fatores neuroprotetores⁽⁸³⁾. Os astrócitos maduros, perante um dano nos neurónios dopaminérgicos, libertam o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (promotor do desenvolvimento e sobrevivência neuronal) e o fator neurotrófico dopamina central (CDNF), que é reportado como responsável pela restauração de neurónios dopaminérgicos em modelos de Parkinson em animais, com ações anti-inflamatórias e promotoras das sobrevivência celular^(83, 91, 92). Inclusivamente, em ratinhos, observou-se a sua capacidade de interagir com uma proteína pré-sináptica neuronal, a α -sinucleína,

a qual se relaciona à fisiopatologia da doença de Parkinson, mais concretamente, a acumulação da sua forma aberrante agregada que apresenta toxicidade, favorecendo stress oxidativo e que interfere com a função celular ^(86, 93, 94). Apesar disto, e considerando que os astrócitos têm capacidade de processar estímulos de stress celular, através da produção de citocinas e quimiocinas, favorecendo uma resposta imunológica, perante um desequilíbrio podem contribuir para a inflamação e consequente dano neuronal crónico ⁽⁸³⁾. Liddelow *et al* (2017) mencionam a existência de um tipo de astrócitos reativos, induzidos por citocinas (como a IL-1 α , TNF and C1q) da microglia, que existem de forma numerosa em doenças como a de Parkinson. Estes astrócitos produzem uma neurotoxina, além de ativarem diversas cascatas do complemento, que provoca a morte neuronal, perdendo deste modo a sua capacidade neurotrófica e neuroprotetora ^(83, 95). Neste tipo de células, os recetores CB2 e CB1 estão presentes, sendo, por isso, a sua atividade mediada pelo recetor CB2 ou pela ação conjunta dos dois subtipos de recetores.

A ativação destes recetores presentes na neuroglia possivelmente reduz o estado de inflamação neuronal existente numa área de lesão. Assim, favoreceria a libertação de compostos anti-inflamatórios, como a IL-10 ou o fator de crescimento transformador β (TGF- β) e diminuiria a produção de compostos como a fractalquina, uma quimiocina relevante no contacto entre as células da glia e os neurónios ^(83, 96). A produção de fatores neurotróficos também seria estimulada, com o aumento de fatores neurotróficos. De forma semelhante, a ativação dos recetores CB2 da microglia promoveria efeitos anti-inflamatórios, com a redução de libertação TNF- α , menor produção de ROS e uma redução do fator de transcrição responsável por indução dos processos inflamatórios, o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) ⁽⁸³⁾. Adotaria também um comportamento de regeneração, com libertação de fatores como o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e outros ⁽⁸³⁾.

Doença de Parkinson e α -sinucleína

Habitualmente, as doenças neurodegenerativas, como Parkinson, surgem em indivíduos idosos, cujo envelhecimento se associa à não funcionalidade do processo de eliminação de proteínas anómalas através do sistema Ubiquitina Proteossoma, assim como a autofagia não é efetiva ⁽⁹⁷⁾. De modo semelhante, esta doença pode-se associar a vários tipos de mutações de genes relacionados com a função mitocondrial ou genes de ubiquitinas ⁽⁹⁸⁾. Estes aspetos favorecem a permanência de mudanças na conformação da α -sinucleína que se vão agregando até formar oligómeros que por sua vez se reúnem formando as fibrilas que constituem os corpos de Lewy ^(97, 99-101). Estes achados histológicos estão intimamente relacionados com a fisiopatologia da doença, associando-se a sua acumulação nos neurónios dopaminérgicos aos sintomas motores ⁽⁹⁷⁾.

Os agregados de α -sinucleína, além realizarem a proteólise das proteínas do tipo ubiquitina, perturbar o citoesqueleto, despolarizar a mitocôndria, são também capazes de interagir com

recetores purinérgicos, promovendo a ativação da microglia e, conseqüentemente, induzindo um ambiente inflamatório com a produção de TNF- α e IL- β . Contribuem, desta forma, para um estado de stress oxidativo com formação de ROS e NO e degeneração neuronal ^(97, 102). Acredita-se que os oligômeros perturbam as vesículas dopaminérgicas, promovendo a formação de ROS, sendo considerandos as formas tóxicas mais potentes ^(97, 99). Ainda também se considera as fibrilas relevantes na propagação da doença, por terem um modo de atuação semelhante ao dos priões ⁽¹⁰³⁾.

Fitocanabinóides da *Cannabis*: Canabidiol

Cannabis é um gênero de plantas da família *Cannabaceae*, que engloba três espécies diferentes (destacando-se a *Cannabis sativa* L.) e mais de 700 estirpes. Este gênero de plantas é reconhecido desde a antiguidade pelo seu uso em atividades recreacionais e também medicinais, tendo sido encontrado na diversidade dos seus constituintes (fitocanabinóides, terpenos, polifenóis, entre outros) mecanismos de atuação em várias patologias, tais como epilepsia, ansiedade, depressão, doenças neurodegenerativas e outras ^(83, 104). Apesar do seu potencial terapêutico elevado e do histórico do seu uso tradicional, trata-se de um tópico controverso, em que a ilegalização desta planta, devido ao consumo abusivo dos canabinóides psicotrópicos, dificulta a maximização do seu entendimento. No entanto, o panorama atual revela uma evolução a favor da legalização (total ou parcial) da canábis medicinal, existindo interesse em investigar a sua potencialidade ^(84, 104).

Dentro da diversidade de fitocanabinóides existentes na *Cannabis sativa* L., destaca-se sobretudo o canabidiol (CBD) – que ganha relevância neste trabalho - como um dos componentes principais da *Cannabis*, sendo importante também mencionar o Δ^9 -tetrahydrocanabinol (Δ^9 -THC) ^(83, 97, 104). As suas estruturas químicas estão expostas na figura 7.

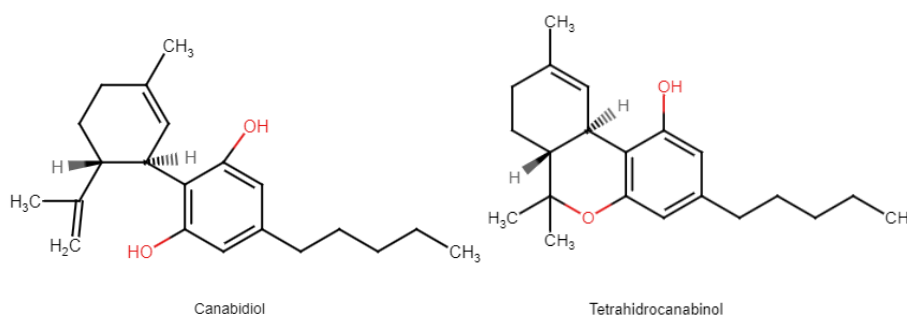


Figura 7 – Estruturas químicas do canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC). Figura criada a partir do editor Marvin JS, baseado em (83)

Canabidiol

O canabidiol (CBD) é o segundo fitocanabinóide maioritário da canábis e apresenta diversos efeitos farmacológicos, nomeadamente, a neuroprotecção e neuromodulação, atividade anti-inflamatória, anticancerígena, antioxidante, antiemética, anticonvulsivante e outras, resultantes da sua atuação em diversos alvos biológicos ^(83, 97, 105). Conseqüentemente, também tem usos para

condições distintas, tais como epilepsia, dependência de drogas, ansiedade, dor crônica, distúrbios do sono ou doenças neurodegenerativas, como a de Parkinson.

Ensaio para a avaliação do efeito deste composto em doenças neurodegenerativas têm sido promovidos, considerando que este não induz fenômenos de dependência nem sintomas de euforia. Estas características permitem a sua utilização em períodos de tempo prolongados e numa dosagem superior, denotando-se aqui a sua vantagem comparativamente com o composto psicotrópico Δ^9 -THC ^(82, 83, 97, 106).

O CBD é um terpenofenol com 21 átomos de carbono, contendo num total 2 anéis (ciclohexeno e um anel aromático - bisfenol) e uma cadeia lateral, o pentilo. A sua atividade associa-se à presença do grupo pentilo, do metilo no ciclohexeno e dos dois grupos OH existentes no fenilo, responsáveis pelo estabelecido de ligações de hidrogénio com diversos aminoácidos, tais como tirosina, ácido glutâmico ou glutamina ⁽⁹⁷⁾. Acredita-se que os grupos hidroxilo são fulcrais para a atividade antioxidante.

A via de administração do canabidiol, a fórmula farmacêutica utilizada e a frequência de consumo deste composto levam à variabilidade das características farmacocinéticas do CBD ⁽⁸³⁾. A sua biodisponibilidade por via oral é aproximadamente 6% nos humanos, enquanto que por via inalatória varia entre 11 e 45% ^(83, 86, 107).

O CBD é uma molécula extremamente lipofílica, sendo distribuída rapidamente pelo tecido adiposo e cérebro, onde pode regular diversas áreas do SNC, e outros órgãos ^(83, 107). Tem baixa solubilidade em água e a criação de formas farmacêuticas com excipientes lipídicos aumenta a sua biodisponibilidade ⁽⁸³⁾.

A principal via de excreção principal do CBD é a via fecal, sendo parte eliminada na forma não alterada. Também foram identificados na urina diversos metabolitos do CBD ^(83, 108).

O seu metabolismo é catalisado principalmente, mas não exclusivamente, pela CYP2C19 e CYP3A4 e corresponde a um processo extremamente complexo devido à possibilidade de oxidação e hidroxilação em locais distintos da molécula ^(83, 109). Alguns exemplos dos seus metabolitos principais são o ácido 7-carboxi-canabidiol e 6-hidroxi-canabidiol, sendo eliminados nesta forma ou na forma de glucoronídeo. De forma semelhante com o composto pai, os metabolitos, como 7-carboxi-canabidiol e 7-hidroxi-canabidiol exibem efeito anti-inflamatório com inibição da produção de NO, ROS e TNF- α , IL-1 β , NF- κ β , e IL-6 ⁽⁸³⁾.

Além disso, o CBD tem a capacidade de inibir as isoformas CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C9 e, de forma mais potente, CYP2C19 e CYP3A4. Isto pode resultar em interações medicamentosas, tal como acontece com a toma concomitante de CBD e clobazam, diazepam ou fármacos como a imipramina e trimipramina (antidepressivos tricíclicos) ^(83, 110, 111).

Resultados pré-clínicos

Hampson et al. (1998) foram os primeiros autores a verificar os efeitos neuroprotetores do CBD em neurónios expostos a concentrações elevadas de glutamato, observando que o CBD impedia a morte celular por stress oxidativo dado o seu potente efeito antioxidante, para além de suprimir fenómenos de excitotoxicidade induzida pelo glutamato ^(82, 83, 106). Mais tarde, outros estudos foram realizados de modo a confirmar a proteção antioxidante deste composto e associá-la à possibilidade do CBD ser um agente terapêutico para doenças como Parkinson ⁽⁸³⁾.

Lastres-Becker *et al* (2005) indicaram, pela primeira vez, que o efeito neuroprotetor dos canabinóides pode ser útil para o tratamento da doença de Parkinson devido às observações da eficácia do THC na redução da lesão dopaminérgica em modelos animais por mecanismos dependentes ou não do sistema endocanabinóide, além de aumentar a dopamina no corpo estriado ^(82, 83, 106). Esta proteção neuronal seria também promovida pelo CBD, potencialmente através de efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes ^(82, 106).

O efeito anti-inflamatório neuroprotetor foi também observado, por exemplo, num estudo *in vitro* onde se utilizou um modelo de ratos expostos à 6-hidroxidopamina (6-OHDA), indutora de sintomas de Parkinson, e a um extrato de *marijuana* rico em CBD, onde os níveis de um marcador da microglia reativa, o OX-42, diminuíram, evidenciando a possibilidade de redução da inflamação associada às células da glia durante a degeneração neuronal na doença de Parkinson ⁽⁸³⁾. Noutro estudo *in vitro*, utilizando também a 6-OHDA em ratos, observaram-se aumentos da concentração de mRNA da superóxido dismutase (SOD) com a administração de CBD, contribuindo possivelmente para o efeito antioxidante ⁽⁸³⁾.

Num estudo *in vivo* onde se promoveu a expressão de α -sinucleína humana combinada com um marcador fluorescente, no modelo biológico *C. elegans*, após exposição a 6-OHDA, observou-se uma redução da agregação da proteína com a administração de CBD. Simultaneamente, o grupo de tratamento evidenciava uma elevada atividade do sistema ubiquitina-proteossoma, comparativamente com o controlo, evidenciando o efeito protetor deste composto neste modelo *in vivo* da Doença de Parkinson ^(83, 84, 97). Outros estudos foram realizados com distintos compostos indutores de sintomas motores, confirmando estes resultados e contribuindo para reforçar o CBD como molécula promissora ^(83, 84, 86, 97, 112). A reserpina é um alcaloide capaz de mimetizar sintomas motores da doença de Parkinson, através da redução dos níveis de dopamina extracelular por inibição da sua libertação do transportador vesicular da monoamina 2 ⁽¹¹³⁾. Utilizando a reserpina numa estirpe de *C. elegans* com α -sinucleína humana ligada a um marcador fluorescente, verificou-se redução da acumulação proteica por redução da dispersão de fluorescência. Aliado a isso, recorrendo a uma proteína fluorescente ligada aos transportadores de recaptação de dopamina,

verificou-se uma minimização das alterações morfológicas dos neurónios dopaminérgicos e respetiva degeneração, revelando a proteção antioxidante do CBD ^(83, 84, 86, 97, 114).

Potenciais mecanismos de ação do CBD

Os mecanismos de ação do CBD ainda não foram estabelecidos, mas acredita-se que este composto confere efeitos protetores atuando por mecanismos dependentes do sistema endocanabinoide, provavelmente pela regulação das células da glia no circuito nigroestriatal através dos recetores CB1 e CB2 de forma não canónica ⁽⁸³⁾. Acredita-se, atualmente, que o CBD tem baixa afinidade para os recetores CB1 e CB2, sendo um agonista inverso, além de ser um modulador alostérico negativo do recetor CB1 ^(83, 84, 104). Apesar disto, exerce efeitos mediados pelos recetores CB1 e CB2 como um agonista indireto, por inibir a enzima hidrolase da amida dos ácidos gordos (FAAH), responsável pelo metabolismo da anandamida, e do transportador de anandamida, aumentando os níveis deste endocanabinóide e permitindo a sua ativação dos recetores canabinóides, o que promoveria efeitos anti-inflamatórios, como referido anteriormente. Está reportado que esta inibição enzimática é responsável pela diminuição da morte neuronal e da sobreativação das células da glia ^(83, 86, 98). *In vitro*, um estudo revelou que o CBD, pela ativação do recetor CB2, reduz a fosforilação do NF- κ B, diminuindo a atividade da cicloxigenase-2 (COX-2), com a redução da produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, e a sintetase do óxido nítrico (NOS), responsável pela reduzida produção do óxido nítrico (NO), observada em estudos de modelos animais ^(83, 115-118).

O CBD atua em recetores como TRPV1 e TRPV2 ^(83, 86). O CBD tem efeito no TRPV1, muito expresso na microglia, e o seu efeito aparenta ser positivo, uma vez que em modelos de ratos com doença de Parkinson, a ativação de TRPV1 dos astrócitos na substância nigra liberta fatores neurotróficos capazes de evitar a deterioração neuronal, além de aparentar promover efeitos anti-inflamatórios ^(86, 115, 119). A ativação e dessensibilização de outros recetores deste tipo de canais, como recetor de potencial transitório anquirina 1 (TRPA1) e TRPV2 também é relevante a nível da progressão da inflamação neuronal ^(83, 86, 115).

O CBD também atua indiretamente no recetor da adenosina A2A, por inibir o transportador que regula os níveis de adenosina extracelular. A sua acumulação leva à ativação do recetor de adenosina, exercendo efeito anti-inflamatório e neuroprotetor ⁽⁸⁶⁾. O CBD através do efeito deste recetor modula a produção de citocinas inflamatórias, reduzindo, por exemplo, os níveis de IL-6, e TNF- α , além de diminuir os níveis da COX-2 e NOX ^(86, 120).

O CBD interage com recetores acoplados à proteína G, considerados recetores órfão, sendo agonista inverso do GPR3, GPR6 e GPR12 ^(83, 86). O CBD é um antagonista do GPR55, um recetor muito expresso nos gânglios basais, podendo esta interação estar associada à ação anti-

inflamatória ^(86, 112). Acredita-se que estes recetores podem ser uma abordagem inovadora terapêutica, devendo ser explorados ^(83, 112, 115).

Tem também efeitos independentes dos recetores, como acontece com a ativação, direta ou indireta, do fator de transcrição PPAR γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), promovendo fenómenos anti-inflamatórios e antioxidantes ^(83, 86, 104, 121). O NF- κ B é um fator de transcrição com o qual o PPAR γ interage de forma direta, induzindo a degradação da subunidade p65 do NF- κ B e promovendo a inibição de agentes favorecedores da inflamação como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e COX-2 ^(122, 123). Paralelamente, o PPAR γ estabelece uma interação reguladora com o fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), ativando-o. Isto é responsável pela expressão proteica de genes protetores, como proteínas antioxidantes, tais como a SOD, catalase, glutathione-S-transferase e glutathione peroxidase ^(83, 117, 122, 123). A anandamida também é capaz de atuar sobre TRPV1, H-HT1A e PPAR γ ^(83, 86, 112, 115, 122).

O CBD tem papel na diferenciação e sobrevivência neuronal, por permitir a expressão da proteína associada ao crescimento 43 – uma proteína neuronal específica, e sinapsina I e sinaptofisina, relevantes na formação de vesículas sinápticas ^(117, 124).

O CBD pode ativar mecanismos de autofagia, que é um processo importante para evitar a acumulação das proteínas anómalas de sinucleína, assim como para proteger as células da lesão mitocondrial, dano tipicamente presente na doença de Parkinson ^(97, 117, 125). Segundo um estudo, este efeito parece ocorrer através do aumento da concentração do *Silent mating type information regulation 2 homolog-1* (SIRT1), promovendo a inibição de vias de sinalização do NF- κ B e do NOTCH ⁽¹²⁶⁾. A SIRT1 é responsável pelo aumento de conteúdo mitocondrial face a algum estímulo nocivo e necessidade de aumentar a energia produzida ⁽¹²⁷⁾. Estudos *in vitro* e *in vivo* com modelos para doença de Parkinson revelaram efeitos neuroprotetores desta enzima ^(126, 127).

Adicionalmente, considerando a molécula do CBD, nomeadamente os grupos OH da estrutura fenólica, esta tem atividade antioxidante direta e independente de recetores ou fatores de transcrição, sendo capaz de captar radicais livres ou transformá-los em formas menos ativas, impedindo as reações oxidativas em cadeia ⁽¹¹⁵⁾. O CBD reduz o efeito de enzimas como a NADPH oxidase ou a xantina oxidase, diminuindo a formação de radicais superóxido. Também interfere na reação de Fenton por quelatar iões metálicos de transição, o que diminui os radicais hidroxilo reativos produzidos nesta reação ⁽¹¹⁵⁾. Tal como anteriormente referido, o Nrf2, sensível ao estado redox, é ativado pelo CBD, promovendo-se deste modo a transcrição de genes antioxidantes, levando, por exemplo, ao aumento da transcrição da SOD, importante no metabolismo de radicais superóxido e outras ROS. Conseguiu-se observar nas células da microglia um aumento da glutathione após administração do CBD, evidenciando a proteção antioxidante. Foi também reportado que o

efeito antioxidante observado com o CBD é mais potente (30 a 50%) do que da vitamina C e vitamina E em concentrações equimolares ^(83, 115).

Potencial mecanismo de ação de atuação nas discinesias induzida pela L-DOPA

Acredita-se que o potencial do CBD pode ser aplicado na minimização dos efeitos secundários da terapêutica para a doença de Parkinson, como as discinesias induzidas pela L-DOPA ^(83, 86).

A PKA é sobreativada devido à sensibilização dos recetores dopaminérgicos D1 resultante do uso crónico da L-DOPA, parecendo ser esta a justificação para ao aparecimento das discinesias induzidas por este fármaco ⁽⁸³⁾. O CBD, como referido, promove o aumento dos níveis de anandamida que irá ativar os recetores CB1, promovendo a redução do efeito da PKA na via de sinalização cAMP/PKA ⁽⁸³⁾. No entanto, tanto o CBD como a anandamida ativam também o recetor TRPV1. Estudos *in vitro* revelam que os efeitos antidiscinéticos são apenas observados perante a adição de um antagonista do TRPV1, a capsazepina ⁽⁸³⁾. O bloqueio deste recetor aparenta ser uma possível estratégia terapêutica inovadora.

Adicionalmente, a ativação dos recetores PPAR γ pelo CBD permite a redução de biomarcadores envolvidos neste tipo de discinesias, como o pERK e pACh3 (ambos produzidos em função da sensibilização do recetor D1 e consequente sobreativação das vias de sinalização), e a redução dos marcadores de inflamação como o NF- κ B e a COX-2. Os mecanismos anti-inflamatórios anteriormente mencionados, como os mediados pelas células da glia, e os efeitos antioxidantes, como a redução de ROS, também assumem importância a este nível.

A inibição da FAAH permite inibir a degradação de outro endocanabinóide originado das membranas lipídicas, a oleoiletanolamida. Este endocanabinoide tem efeitos antidiscinéticos por bloquear o TRPV1 e reduzir biomarcadores expressos neste tipo de discinesias, como o pACh3.

A modulação da neurotransmissão serotoninérgica do CBD pode ser importante também, nomeadamente, no recetor serotoninérgico 1A (5-HT1A) expresso nos gânglios basais. Estudos em modelos animais com Parkinson mostraram que agonistas deste recetor diminuíam as discinesias induzidas pela L-DOPA ⁽⁸³⁾.

Resultados de ensaios clínicos (sintomas motores)

Os estudos realizados em modelos animais permitiram avaliar o efeito do CBD, revelando a sua potencialidade no prolongamento da sobrevivência neuronal dopaminérgica e a sua atividade neuroprotetora em doenças neurodegenerativas, demonstrando resultados promissores ⁽⁸⁴⁾. No entanto, a evidência clínica atual é controversa, uma vez que apresentam resultados contraditórios em diferentes estudos realizados ^(84, 86).

O primeiro estudo clínico realizado utilizando CBD com administração oral permitiu evidenciar que, em indivíduos com distonia e outras características da doença de Parkinson, o CBD (em dose superior a 300 mg por dia) melhorava os movimentos involuntários de contração, aumentando, no

entanto, o fenómeno de tremor e dificultando o movimento. Um dos autores procedeu a um novo estudo no qual demonstrou benefício do CBD na discinesia induzida pela L-DOPA ⁽⁸³⁾.

Um estudo clínico procedeu a um tratamento de CBD em dosagens tituladas (de 5 a 25 mg/Kg diários), durante 10 a 15 dias, onde os indivíduos com Parkinson apresentavam uma melhoria total e motora através da avaliação do score *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS). Posteriormente, um ensaio *open label* de quatro semanas confirmou os resultados, utilizando dosagens iniciais de 150 mg diários de CBD e aumentando a dose caso de acordo com a resposta clínica ⁽⁸⁶⁾. No entanto, um ensaio duplamente cego, randomizado e controlado por placebo, apresentou uma melhoria generalizada da qualidade de vida e bem-estar no dia a dia dos doentes, mas não surgiram alterações no *score UPDRS* ^(83, 86). Noutro estudo que avaliou pacientes com psicose e sintomas motores de Parkinson, não houve alteração pelo CBD dos sintomas motores, apesar de haver melhoria da psicose, um sintoma não motor ⁽⁸³⁾.

A variedade de conclusões justifica-se com a inexistência nestes estudos de uma padronização das vias de administração utilizadas, da duração do tratamento, do tipo de preparações de canabinóides, podendo existir diferenças quantitativas e qualitativas dos constituintes (por depender, por exemplo, do método de extração utilizado), além de, habitualmente, se avaliar um número reduzido de pacientes ^(83, 84, 86). A natureza do estudo também interfere na análise e interpretação das conclusões e no estabelecimento das vantagens farmacológicas do CBD e outros canabinóides, considerando que existe um número reduzido de ensaios randomizados e as pesquisas baseadas em questionários aos pacientes ou ensaios *open label* apresentarem risco de enviesamentos ^(83, 84, 86). A composição qualitativa do extrato utilizado é também muito importante, porque já foi demonstrado que a combinação de fitocanabinóides promove efeitos aditivos ou sinérgicos, sobretudo quando se administra concomitantemente o CBD e TCH, havendo melhoria da eficácia e tolerabilidade ^(83, 86, 105). Paralelamente, dificulta a determinação do mecanismo responsável pelos resultados benéfico

Resultados de ensaios clínicos (sintomas não motores)

Apesar dos mecanismos até ao momento expostos terem sido focados na proteção neuronal por mecanismos anti-inflamatórios ou antioxidantes, a aplicabilidade desta molécula não se limita à possibilidade de proteção neuronal e consequente alívio sintomático motor e redução da progressão da doença. A doença de Parkinson engloba um conjunto de sintomas não motores, nomeadamente, ansiedade ou perturbações de humor, distúrbios do sono, psicose, além de consequências da contração muscular, como a dor, sendo preocupações onde o CBD parece fazer a diferença dada à sua variedade de efeitos biológicos, seja por interação com os recetores já expostos anteriormente (por exemplo, a atuação dos recetores de serotonina pode explicar seu efeito antidepressivo ou a ativação do TRPV1 que se associa a analgesia), como outros que ainda

estão a ser explorados e estudados ^(83, 86, 115). Por exemplo, em alguns estudos distintos realizados em doentes com Parkinson, observou-se: 1) redução da ansiedade e tremor em indivíduos que iam discursar em público; 2) diminuição de sintomas psicóticos; 3) diminuição da frequência de sintomas de transtorno comportamental do sono REM; 4) melhorias da sono durante a fase REM ⁽⁸⁶⁾. No entanto, assim como acontece com a evidência referida no contexto de sintomas motores, existem outros estudos com conclusões diferentes (por exemplo, CBD não melhorar na qualidade do sono comparativamente com placebo em indivíduos com transtorno comportamental do sono REM e síndrome das pernas inquietas), reforçando a necessidade de realizar mais ensaios controlados por placebo, com uma amostragem e duração de tratamento maior, igual via de administração e concentrações definidas de substância ativa para se comparar os resultados ^(83, 86).

Derivados do CBD

Diversos derivados do CBD, naturais ou sintéticos, também apresentam atividade biológica com interesse, reforçando a utilidade deste composto. Por exemplo, o canabigerol (CBG), um composto natural, também poderá ter atividade na doença de Parkinson pelo seu efeito neuroprotetor e neuromodulador observado *in vitro e in vivo*. Estes efeitos parecem ser mediados sobretudo pela ativação do PPAR γ , para o qual apresenta maior afinidade que o THC e CBD ^(105, 115, 121). Adicionalmente, é também capaz de ativar o TRPV1 ⁽¹¹⁵⁾. Julga-se ainda que o envolvimento do recetor 5-HT1A poderá também justificar os efeitos protetores neuronais, considerando um estudo que evidenciou a perda da atividade protetora com o uso de um antagonista dos recetores de serotonina (não acontecendo o mesmo com o uso de antagonistas do recetor CB1 e CB2) ^(105, 115, 121). O CBG parece conseguir reduzir os níveis de marcadores inflamatórios (como TNF- α , IL-1 β , IL-6) em ratos, além de reduzir a morte celular induzida pelo glutamato. Em macrófagos, também mostrou reduzir a SOD e NOS, normalizando os níveis de Nrf2 ⁽¹¹⁶⁾. Derivados sintéticos deste composto também estão a ser estudados (VCE003), mostrando uma atividade semelhante, e prevenindo o dano neuronal na doença de Parkinson ^(105, 115, 121).

Conclusão

A Canábis é uma planta de extenso histórico de uso e diversa evidência experimental que revela a sua potencialidade em diferentes patologias, como doenças neurodegenerativas. Dentro dos seus constituintes, o CBD é um dos componentes maioritários, apresentando uma grande potencialidade terapêutica. Tem vindo a ser alvo de investigação considerando não só a distribuição cerebral dos recetores e outros constituintes do sistema endocanabinóide, como também pelos resultados favoráveis da evidência pré-clínica, nomeadamente, os seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-excitabilidade neuronal e a sua capacidade de remoção dos aglomerados de α -sinucleína, podendo contribuir para a redução da degeneração neuronal, atualmente, irreversível e crónica da doença de Parkinson. Os mecanismos de ação do composto ainda não estão bem

estabelecidos dada a complexidade do sistema endocanabinóide e o envolvimento de outros recetores na atividade do CBD. A sua ação em vários alvos biológicos do SNC torna-se relevante para a minimização do dano neuronal e atenuação dos sintomas motores. Adicionalmente, revela importância no alívio de sintomas não motores e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, dada a analgesia ou os efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Além de ser uma molécula de efeitos promissores, também é reconhecida por ser mais segura que o THC, outro canabinóide interessante farmacologicamente, mas com efeitos psicoativos.

No entanto, para a doença de Parkinson, os resultados em ensaios clínicos apresentam conclusões contraditórias, existindo dificuldade em avaliar a segurança e eficácia do CBD em humanos. A aplicabilidade clínica do CBD para a doença de Parkinson ainda não está evidente, sendo necessário proceder a um maior investimento na determinação e estudo das vias de sinalização ou recetores envolvidos no seu efeito biológico, permitindo deste modo a identificação de novos alvos terapêuticos inovadores. Adicionalmente, para ultrapassar a limitação científica, são necessários realizar estudos clínicos controlados por placebo com uma maior amostragem, com regimes de dosagem e o protocolos de tratamento definidos, além do estabelecimento adequado do composto bioativo em estudo, de modo a garantir qualidade da evidência. É importante também reconhecer a farmacocinética dos fitocanabinóides para proceder ao desenvolvimento da forma farmacêutica que garanta a obtenção de uma boa biodisponibilidade, eficácia e segurança.

Conclusão global

O estágio curricular na Farmácia Sá correspondeu ao período final de desenvolvimento intelectual e académico do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta etapa facilita a transição para o mercado do trabalho, considerando a oportunidade que dá aos estudantes de integrar o teórico no prático, através de uma experiência do mundo laboral.

Reconheci a importância do farmacêutico na garantia dos cuidados de saúde, como primeira linha de contacto com os utentes. Este privilégio advém da presença da farmácia comunitária no quotidiano de uma população que precisa constantemente de intervenções rápidas e imediatas. O atendimento ao público é obrigatório e talvez seja um dos maiores desafios. É, no entanto, este contacto que permite desenvolver, de uma forma completa, *soft skills*, como a comunicação, a resolução de problemas e o trabalho em equipa. Estas habilidades interpessoais contribuem para um ambiente profissional cooperador, coeso e humano e um atendimento de qualidade e com o estabelecimento de relações com os utentes. Permitem também a colaboração com outros profissionais de saúde, garantindo a adoção de uma abordagem interdisciplinar. O reconhecimento das limitações de uma profissão e da complementaridade das várias áreas da saúde é fundamental para cuidados adaptados e focados no utente. Adicionalmente, apercebi-me do compromisso farmacêutico em aperfeiçoar o conhecimento e desenvolver a escuta ativa de modo a captar alterações descritas pelos utentes para intervir de uma forma completa. O farmacêutico deve reconhecer as fontes bibliográficas detentoras da informação científica atual e garantir um contacto frequente com as autoridades do medicamentos, melhorando as suas competências profissionais.

Estas aptidões foram fundamentais para as atividades desenvolvidas e focadas na intervenção rápida, padronizada e científica do farmacêutico a nível cardiovascular ou digestivo, nas interações medicamentosas ou alimentares ou na garantia dos direitos de reprodução sexual. Os temas permitiram demonstrar a curiosidade e a proatividade do farmacêutico em pesquisar sobre assuntos atuais e diferentes. Pude conhecer na totalidade uma das alternativas terapêuticas para a obesidade, permitindo facilitar a sua dispensa, e explorei um tópico controverso, mas merecedor de atenção, considerando a possibilidade de se encontrar na Canábis uma resposta para o tratamento de doenças neurodegenerativas cuja terapêutica não é suficiente para curar ou salvaguardar o bem-estar do doente a longo prazo.

Concluindo, o estágio foi uma experiência indispensável para o meu desenvolvimento profissional e pessoal, permitindo-me aperceber dos desafios e responsabilidades do farmacêutico. Reforçou a importância de saber aplicar os conhecimentos científicos teóricos no contexto real de modo a promover a saúde da sociedade e permitiu destacar o farmacêutico como o perito na área do medicamento, responsável não só pela manutenção do conhecimento técnico-científico que tem, como pela sua atualização de uma forma ativa e dinâmica.

Bibliografia

1. Serviço Nacional da Saúde. Doenças do coração: Hipertensão Arterial. SNS24; 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/> [Acedido a 8 de março de 2024].
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023; 41(12):1874-2071.
3. Sapra A, Malik A, Bhandari P. Vital Sign Assessment. StatPearls. Treasure Island (FL), 2024. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553213/> [Acedido a 8 de março de 2024].
4. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019; 73(5):e35-e66.
5. Alley WD, Schick MA. Hypertensive Emergency. StatPearls. Treasure Island (FL), 2024. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470371/> [Acedido a 8 de março de 2024].
6. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, Gennimata V, Chantziara V, Barbetseas I, et al. Cardiovascular Hypertensive Emergencies. *Current Hypertension Reports*. 2015; 17(2):5.
7. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Hypertensive crisis: What are the symptoms? 2022. [Online] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/expert-answers/hypertensive-crisis/faq-20058491> [Acedido a 18 de março de 2024].
8. Albishri J. NSAIDs and hypertension. *Anaesth Pain & Intensive Care*. 2013. [Online] Disponível em: https://applications.emro.who.int/imemrf/Anaesth_Pain_Intensive_Care/Anaesth_Pain_Intensive_Care_2013_17_2_171_173.pdf [Acedido a 28 de julho de 2024].
9. National Heart, Lung, and Blood Institute. Low Blood Pressure - Low Blood Pressure. NHLBI, 2022 [Online]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/low-blood-pressure#What-should-you-do-if-you-have-symptoms>. [Acedido a 18 de março de 2024].
10. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Low blood pressure (hypotension) - Symptoms and causes, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/low-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20355465> [Acedido a 18 de março de 2024].
11. Homan TD, Bordes SJ, Cichowski E. Physiology, Pulse Pressure. StatPearls. Treasure Island (FL), 2024. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482408/> [Acedido a 18 de março de 2024].
12. Madaminjanovna Q. Hypertensive Disease: History of Nosology Development. *AJPMHS*. 2023. [Online] Disponível em: <https://grnjournal.us/index.php/AJPMHS/article/view/1838>. [Acedido a 16 de março de 2024].
13. Fernandez S, Lenoir C, Samer C, Rollason V. Drug interactions with apixaban: A systematic review of the literature and an analysis of VigiBase, the World Health Organization database of spontaneous safety reports. *Pharmacol Res Perspect*. 2020; 8(5):e00647.
14. Tarn DM, Barrientos M, Wang AY, Ramaprasad A, Fang MC, Schwartz JB. Prevalence and Knowledge of Potential Interactions Between Over-the-Counter Products and Apixaban. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019; 68(1):155-62.
15. Grzesk G, Rogowicz D, Wolowiec L, Ratajczak A, Gilewski W, Chudzinska M, et al. The Clinical Significance of Drug-Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16):8531.
16. Sánchez-Fuentes A, Rivera-Caravaca JM, López-Gálvez R, Marín F, Roldán V. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Drug-Food Interactions: Implications for Clinical Practice and Potential Role of Probiotics and Prebiotics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 8:787235.

17. Nutrition Society. Introduction to Human Nutrition: John Wiley & Sons; 2017.
18. Booth SL, Golly I, Sacheck JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, et al. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 80(1):143-8.
19. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RYL, Buring JE. Effects of Random Allocation to Vitamin E Supplementation on the Occurrence of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2007; 116(13):1497-503.
20. Kimi Uehara S, Ramalho A, Teresa Bento C. The importance of vitamin E in cardiovascular health. *The Power of Antioxidants - Unleashing Nature's Defense Against Oxidative Stress*. 2024.
21. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Different Isoforms of Tocopherols Enhance Nitric Oxide Synthase Phosphorylation and Inhibit Human Platelet Aggregation and Lipid Peroxidation: Implications in Therapy with Vitamin E. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2016; 6(2):155-61.
22. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*. 2017; 31(4):193-203.
23. Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs & Aging*. 2018; 35(10):877-85.
24. Thomson WM, Smith MB, Ferguson CA, Moses G. The Challenge of Medication-Induced Dry Mouth in Residential Aged Care. *Pharmacy*. 2021; 9(4):162.
25. Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Manioudaki A-E, Pouloupoulos AK, Tsalikis L, Assimopoulou AN, et al. A Review on Xerostomia and Its Various Management Strategies: The Role of Advanced Polymeric Materials in the Treatment Approaches. *Polymers*. 2022; 14(5):850.
26. Donaldson, M., Goodchild, J. 2018 Compendium Donaldson and Goodchild A Systematic Approach to Xerostomia Diagnosis and Management. *The Compendium of continuing education in dentistry*.
27. Instituto Português de Reumatologia. Tratamento e Conselhos. Abordagens da Xerostomia. 2013. [Online] Disponível em: <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=197> [Acedido a 07 de junho de 2024].
28. Villa A, Connell C, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014.
29. Escobar A, P. Aitken-Saavedra J. Xerostomia: An Update of Causes and Treatments. *Salivary Glands - New Approaches in Diagnostics and Treatment*. 2019.
30. Goodchild, J. Donaldson, M. (2018). 2018 Compendium Donaldson and Goodchild A Systematic Approach to Xerostomia Diagnosis and Management. *The Compendium of continuing education in dentistry*.
31. Merus Labs Luxco II S.à.R.L. Salagen 5 mg comprimidos revestidos com película: resumo das características do medicamento (aprovado em 19-07-2023 pelo INFARMED). Luxemburgo: Merus Labs Luxco II S.à.R.L; 2023.
32. Sociedade Portuguesa da Contraceção. Recomendações sobre Contraceção de Emergência, 2015. [Online] Disponível em: https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf [Acedido a 9 de junho de 2024].
33. Serviço Nacional de Saúde. Contraceção de emergência. SNS24; 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-sexual-e-reprodutiva/contracecao-de-emergencia/> [Acedido a 9 de julho de 2024].
34. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. 2015. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_13662576265d649dd59de7.pdf [Acedido a 10 de junho de 2024].
35. Sociedade Portuguesa da Contraceção (SPDC). Consenso sobre contraceção. 2020. [Online] Disponível em: <https://www.spdc.pt/noticias/11-noticias/210-consenso-sobre-contracecao-2020> [Acedido a 27 de julho de 2024].

36. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of Action of Ulipristal Acetate for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2016; 6:315.
37. Conneely OM. Progesterone Receptors and Ovulation. *Fertility Control. Handbook of Experimental Pharmacology*. 2010. p. 37-44.
38. International Consortium for Emergency Contraception. Emergency contraception methods. 2024. [Online] Disponível em: <https://www.ec-ec.org/ecmethod/> [Acedido a 10 de junho de 2024]
39. Le Corvaisier C, Capelle A, France M, Bourguignon L, Tod M, Goutelle S. Drug interactions between emergency contraceptive drugs and cytochrome inducers: literature review and quantitative prediction. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2020; 35(2):208-16.
40. Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR, Aronson JK, Heneghan CJ. Naltrexone–bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020; 86(4):646-67.
41. WHO. Obesity and overweight [Online]. World Health Organization. 2024. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Acedido a 22 de julho de 2024].
42. WHO. European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022. [Online] Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf> [Acedido a 22 de julho de 2024].
43. Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO). Tratamento não cirúrgico da Obesidade do Adulto, 2018. [Online] Disponível em: https://www.speo-obesidade.pt/wp-content/uploads/2020/06/Ap_Livro-SPEO_v7-.pdf [Acedido a 22 de julho 2024].
44. Sposito AC, Bonilha I, Luchiari B, Benchimol A, Hohl A, Moura F, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. *Obesity Reviews*. 2021; 22(6):e13224.
45. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Current Obesity Reports*. 2021; 10(1):14-30.
46. European Medicines Agency (EMA). Search: obesity. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B1%5D=ema_search_categories%3A85&landing_from=73303&search_api_fulltext=obesity&page=0 [Acedido a 22 de julho de 2024].
47. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Recomendações para gestão da disponibilidade dos medicamentos agonistas do recetor da GLP-1. 2023. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/10150386 [Acedido a 22 de julho de 2024].
48. Orexigen Therapeutics Ireland Limited. Mysimba 8/90 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento. Irlanda: Orexigen Therapeutics Ireland Limited; 2020.
49. Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014; 13(6):831-41.
50. Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Reviews*. 2019; 51(3):293-313.
51. Drugbank Online. Bupropion. 2024. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156> [Acedido a 22 de julho de 2024].
52. Shalabi AR, Walther D, Baumann MH, Glennon RA. Deconstructed Analogues of Bupropion Reveal Structural Requirements for Transporter Inhibition versus Substrate-Induced Neurotransmitter Release. *ACS Chemical Neuroscience*. 2017; 8(6):1397-403.
53. Makowski CT, Gwinn KM, Hurren KM. Naltrexone/Bupropion: An Investigational Combination for Weight Loss and Maintenance. *Obesity Facts*. 2011; 4(6):489-94.

54. Cataldi M, Muscogiuri G, Savastano S, Barrea L, Guida B, Taglialatela M, et al. Gender-related issues in the pharmacology of new anti-obesity drugs. *Obesity Reviews*. 2018; 20(3):375-84.
55. Saunders KH, Igel LI, Aronne LJ. An update on naltrexone/bupropion extended-release in the treatment of obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016; 17(16):2235-42.
56. Ikeda Y, Funayama T, Tatenio A, Fukayama H, Okubo Y, Suzuki H. Bupropion increases activation in nucleus accumbens during anticipation of monetary reward. *Psychopharmacology*. 2019; 236(12):3655-65.
57. Sadock B, Sadock VA, Sussman N. Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment: Wolters Kluwer Health; 2017.
58. Dongbang S, Pedersen B, Ellman JA. Asymmetric synthesis of (–)-naltrexone. *Chemical Science*. 2019; 10(2):535-41.
59. Machara A, Cox DP, Hudlicky T. Direct Synthesis of Naltrexone by Palladium-Catalyzed N-Demethylation/Acylation of Oxymorphone: The Benefit of C–H Activation and the Intramolecular Acyl Transfer from C-14 Hydroxy. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2012; 354(14-15):2713-8.
60. Pubchem. Naltrexone. 2024. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naltrexone> [Acedido a 23 de julho de 2024].
61. Balyan R, Hahn D, Huang H, Chidambaran V. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020; 16(2):125-41.
62. Hedrick SL, Luo D, Kaska S, Niloy KK, Jackson K, Sarma R, et al. Design, synthesis, and preliminary evaluation of a potential synthetic opioid rescue agent. *J Biomed Sci*. 2021; 28(1):62.
63. Pubchem. Morphine. 2024. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine> [Acedido a 23 de julho de 2024].
64. Pubchem. Oxymorphone. 2024. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxymorphone> [Acedido a 23 de julho de 2024].
65. Kaserer T, Lantero A, Schmidhammer H, Spetee M, Schuster D. μ Opioid receptor: novel antagonists and structural modeling. *Scientific Reports*. 2016; 6(1): 21548.
66. Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/Bupropion ER: A Review in Obesity Management. *Drugs*. 2015; 75(11):1269-80.
67. Pubchem. 6-beta-Naltrexol. 2024. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6-beta-Naltrexol> [Acedido a 23 de julho de 2024].
68. Wang GJ, Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Telang F, Caparelli EC, et al. Effect of combined naltrexone and bupropion therapy on the brain's reactivity to food cues. *International Journal of Obesity*. 2013; 38(5):682-8.
69. Caixas A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014; 8:1419-27.
70. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*. 2014; 84:1-11.
71. Yeomans MR, Gray RW. Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2002; 26(6):713-28.
72. Lee MW, Fujioka K. Naltrexone for the treatment of obesity: review and update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009; 10(11):1841-5.
73. Cone RD, Elmquist JK. Neuroendocrine Control of Energy Stores. *Williams Textbook of Endocrinology*. 2016. p. 1608-32.
74. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *eClinicalMedicine*. 2023; 58:101882.
75. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020; 44(6):802-18.
76. Olszewski PK, Alsiö J, Schiöth HB, Levine AS. Opioids. *Obesity Prevention*. 2010. p. 23-39.

77. Nono AST, Anziano M, Mouthon M, Chabwine JN, Spierer L. The Role of Anatomic Connectivity in Inhibitory Control Revealed by Combining Connectome-based Lesion-symptom Mapping with Event-related Potentials. *Brain Topography*. 2024.
78. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, et al. Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*. 2012; 17(1):30-9.
79. Pucci A, Finer N. New Medications for Treatment of Obesity: Metabolic and Cardiovascular Effects. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015; 31(2):142-52.
80. Farmakoterapia Informazioa (INFAC). FÁRMACOS PARA LA OBESIDAD. 2023. [Online] Disponível em: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesidad.pdf [Acedido a 28 de julho de 2024].
81. World Health Organization. Parkinson disease. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease> [Acedido a 15 de agosto de 2024].
82. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14:17562864211018561.
83. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martinez A, Limon ID. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol*. 2020; 11:595635.
84. de Freitas MET, Fox SH. Advice to People with Parkinson's in My Clinic: Cannabis. *Journal of Parkinson's Disease*. 2024; 14(4):873-81.
85. Walter L, Franklin A, Witting A, Wade C, Xie Y, Kunos G, et al. Nonpsychotropic Cannabinoid Receptors Regulate Microglial Cell Migration. *The Journal of Neuroscience*. 2003; 23(4):1398-405.
86. Schouten M, Dalle S, Mantini D, Koppo K. Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;14.
87. Morales P, Reggio PH. An Update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2017; 2(1):265-73.
88. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. *Physiological Reviews*. 2009; 89(1):309-80.
89. Hernandez-Baltazar D, Nadella R, Mireya Zavala-Flores L, Rosas-Jarquín CJ, Rovirosa-Hernandez MJ, Villanueva-Olivo A. Four main therapeutic keys for Parkinson's disease: A mini review. *Iran J Basic Med Sci*. 2019; 22(7):716-721.
90. Fagan SG, Campbell VA. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. *British Journal of Pharmacology*. 2014; 171(6):1347-60.
91. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*. 2015; 6:1164-78.
92. Lindholm P, Saarma M. Cerebral dopamine neurotrophic factor protects and repairs dopamine neurons by novel mechanism. *Molecular Psychiatry*. 2021; 27(3):1310-21.
93. Stefanis L. -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2011; 2(2):a009399-a.
94. Stepanova P, Srinivasan V, Lindholm D, Voutilainen MH. Cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) protects against quinolinic acid-induced toxicity in in vitro and in vivo models of Huntington's disease. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):19045.
95. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017; 541(7638):481-7.
96. Angelopoulou E, Paudel YN, Shaikh MF, Piperi C. Fractalkine (CX3CL1) signaling and neuroinflammation in Parkinson's disease: Potential clinical and therapeutic implications. *Pharmacol Res*. 2020; 158:104930.

97. Jha SK, Nelson VK, Suryadevara PR, Panda SP, Pullaiah CP, Nuli MV, Kamal M, Imran M, Ausali S, Abomughaid MM, Srivastava R, Deka R, Pritam P, Gupta N, Shyam H, Singh IK, Pandey BW, Dewanjee S, Jha NK, Jafari SM. Cannabidiol and neurodegeneration: From molecular mechanisms to clinical benefits. *Ageing Res Rev.* 2024; 100:102386.
98. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular Neurobiology.* 2020; 57(11):4878-90.
99. Mehra S, Sahay S, Maji SK. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics.* 2019; 1867(10):890-908.
100. BMG LABTECH. Misfolded proteins and neurodegenerative diseases. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.bmglabtech.com/en/blog/misfolded-proteins-and-neurodegenerative-diseases/> [Acedido a 17 de agosto de 2024].
101. Bengoa-Vergniory N, Roberts RF, Wade-Martins R, Alegre-Abarrategui J. Alpha-synuclein oligomers: a new hope. *Acta Neuropathologica.* 2017; 134(6):819-38.
102. Yuan J, Liu H, Zhang H, Wang T, Zheng Q, Li Z. Controlled Activation of TRPV1 Channels on Microglia to Boost Their Autophagy for Clearance of Alpha-Synuclein and Enhance Therapy of Parkinson's Disease. *Advanced Materials.* 2022; 34(11):e2108435.
103. Melki R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease. *Revue Neurologique.* 2018; 174(9):644-52.
104. Pattnaik F, Nanda S, Mohanty S, Dalai AK, Kumar V, Ponnusamy SK, et al. Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications. *Chemosphere.* 2022; 289:133012.
105. Laaboudi F-Z, Rejdali M, Amhamdi H, Salhi A, Elyoussfi A, Ahari Mh. In the weeds: A comprehensive review of cannabis; its chemical complexity, biosynthesis, and healing abilities. *Toxicology Reports.* 2024; 13:101685.
106. Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease.* 2005; 19(1-2):96-107.
107. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *The Permanente Journal.* 2021; 25(1):1-3.
108. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: An Overview of Some Pharmacological Aspects. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2014; 42(S1): 11S-19S.
109. Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Current Drug Metabolism.* 2016; 17(3):206-26.
110. Arellano AL, Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farré M. Neuropsychiatric and General Interactions of Natural and Synthetic Cannabinoids with Drugs of Abuse and Medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017; 16(5):554-566.
111. Paton WD, Pertwee RG. Effect of cannabis and certain of its constituents on pentobarbitone sleeping time and phenazone metabolism. *Br J Pharmacol.* 1972; 44(2):250-61.
112. Tambe SM, Mali S, Amin PD, Oliveira M. Neuroprotective potential of cannabidiol: Molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of Integrative Medicine.* 2023; 21(3):236-44.
113. Leão AHFF, Sarmiento-Silva AJ, Santos JR, Ribeiro AM, Silva RH. Molecular, Neurochemical, and Behavioral Hallmarks of Reserpine as a Model for Parkinson's Disease: New Perspectives to a Long-Standing Model. *Brain Pathology.* 2015; 25(4):377-90.
114. da Cruz Guedes E, Erustes AG, Leão AHFF, Carneiro CA, Abílio VC, Zuardi AW, et al. Cannabidiol Recovers Dopaminergic Neuronal Damage Induced by Reserpine or α -synuclein in *Caenorhabditis elegans*. *Neurochemical Research.* 2023; 48(8):2390-405.
115. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants.* 2019; 9(1):21.

116. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*. 2018; 2018:1-15.
117. Banerjee S, Saha D, Sharma R, Jaidee W, Puttarak P, Chaiyakunapruk N, et al. Phytocannabinoids in neuromodulation: From omics to epigenetics. *Journal of Ethnopharmacology*. 2024; 330:118201.
118. dos-Santos-Pereira M, Guimarães FS, Del-Bel E, Raisman-Vozari R, Michel PP. Cannabidiol prevents LPS-induced microglial inflammation by inhibiting ROS/NF- κ B-dependent signaling and glucose consumption. *Glia*. 2019; 68(3):561-73.
119. Meza RC, Ancatén-González C, Chiu CQ, Chávez AE. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Function at Central Synapses in Health and Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022; 16:864828.
120. Castillo A, Tolón MR, Fernández-Ruiz J, Romero J, Martínez-Orgado J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic–ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. *Neurobiology of Disease*. 2010; 37(2):434-40.
121. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2021; 376(2):204-12.
122. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017; 175:133-50.
123. Khosropoor S, Alavi MS, Etemad L, Roohbakhsh A. Cannabidiol goes nuclear: The role of PPAR γ . *Phytomedicine*. 2023; 114:154771.
124. Santos NAG, Martins NM, Sisti FM, Fernandes LS, Ferreira RS, Queiroz RHC, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicology in Vitro*. 2015; 30(1):231-40.
125. Etemad L, Karimi G, Alavi MS, Roohbakhsh A. Pharmacological effects of cannabidiol by transient receptor potential channels. *Life Sciences*. 2022; 300:120582.
126. Kang S, Li J, Yao Z, Liu J. Cannabidiol Induces Autophagy to Protects Neural Cells From Mitochondrial Dysfunction by Upregulating SIRT1 to Inhibits NF- κ B and NOTCH Pathways. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021; 15:654340.
127. Popov LD. Mitochondrial biogenesis: An update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020; 24(9):4892-9.

Anexos

Anexo I – Lista de formações e *webinars* assistidos durante o período de estágio.

	Data	Duração	Formação/Webinar
Eucerin	7 de fevereiro	4 horas	Eucerin Skin Submit
Arkopharma	7 de março	2 horas e meia	Suplementos Alimentares
PharmaKern	14 de março	2 horas e meia	Cuidados de saúde na higiene íntima da mulher
Avène	18 de março	8 horas	Masterclass
Cooprophar	9 de abril	2 horas	Parasitas Externos dos Animais de Companhia
PharmaNord	10 de abril	7 horas	Suplementos Alimentares
PharmaNord	9 de maio	3 horas	Intervenção nutricional na menopausa
Aflofarm	22 de maio	1 hora	Dextazin & Intervenção Farmacêutica na cessação tabágica
YFarma	28 de maio	1 hora e meia	Incontinência urinária
Eucerin	29 de maio	1 hora	Proteção solar de largo espectro
Aflofarm	5 de junho	45 minutos	Lafemidia
Urgo	6 de junho	1 hora e meia	Comprimir é inegociável
Aflofarm	19 de junho	1 hora	Neodigest
Humana	19 de junho	2 horas	Gastroenterite na criança: Abordagem 360º na Farmácia

Anexo II – Cartões de apoio ao serviço de medição da pressão arterial na farmácia.

Informação de apoio à intervenção farmacêutica na medição da pressão arterial (PA)

Meio envolvente

- Apresentar uma temperatura adequada.
- Ser silencioso e ter poucas fontes de estímulo.
- Ser confortável.

Cuidados a garantir pelo farmacêutico

- Uso de um aparelho validado (osciloscópio de braço).
- Correta colocação do aparelho: deve estar adaptado ao tamanho do utente, em contacto com a pele na porção superior do braço e o fio do aparelho deve seguir a direção das artérias.

Cuidados a garantir pelo utente antes da medição

- Não fumar nem consumir cafeína e outras bebidas semelhantes, 30 minutos antes da medição.
- Evitar a realização de exercício físico 30 minutos antes
- Garantir que a bexiga não está cheia
- Não usar roupa muito justa, sobretudo nos braços. Não arregaçar as mangas por possibilidade de comprimir o braço.
- Descansar sentado durante 3 a 5 minutos
- Não falar ou mover-se durante ou entre medições
- Evitar medições realizadas após perturbações emocionais ou físicas

Postura corporal

- Costas apoiadas na cadeira
- Pernas devem estar retas, não cruzadas e com os pés em contacto com o chão.
- Antebraço suportado na mesa (ou superfície plana) e o braço deve estar ao nível do coração

Medições

- Determinar o braço que apresenta tendencialmente valores de pressão superiores, selecionando para as medições subsequentes.
- Realizar preferencialmente 2 a 3 medições, em intervalos de 1 a 2 minutos. O valor final é a média dos dois últimos valores.

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2023
Serviço Nacional da Saúde. Doenças do coração: Hipertensão Arterial. SNS24; 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>. [Acedido a 8 de março de 2024].
Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2019.
Sapra A, Malik A, Bhandari P. Vital Sign Assessment. StatPearls. Treasure Island. 2024.

Informação de apoio à intervenção farmacêutica na medição da pressão arterial (PA)

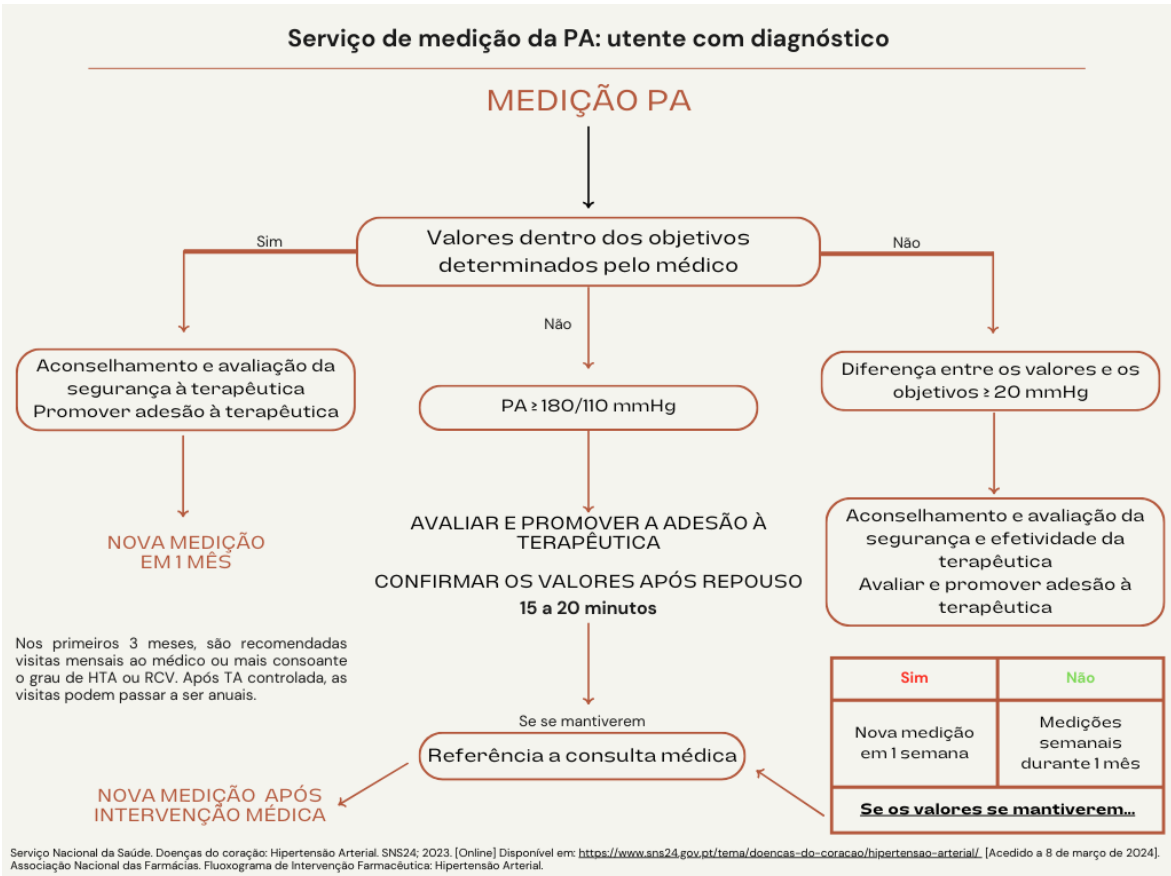
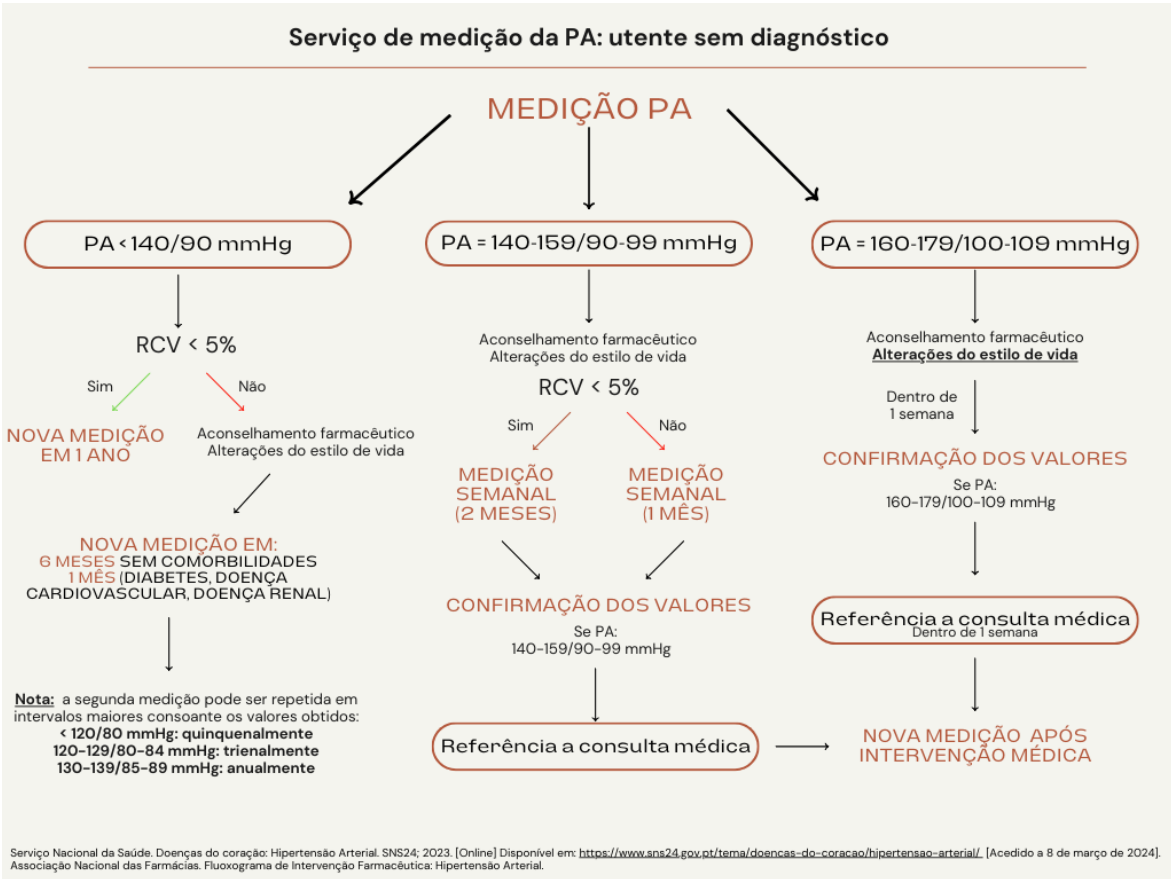
Categoria	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)
Tensão ótima	< 120	e	< 80
Tensão normal	120-129	e	80-84
Tensão normal-elevada	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90
Hipertensão diastólica isolada	< 140	e	≥ 90

Tabela 1 – Classificação do tipo de hipertensão consoante os valores de tensão. O tipo de hipertensão é selecionado de acordo com o valor de tensão mais alta, independentemente se é o valor pressão sistólica ou diastólica.

Categoria	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)
Hipotensão	< 90	e	< 60
Tensão normal	90-140	e	60-90
Hipertensão	≥ 140	e	≥ 90

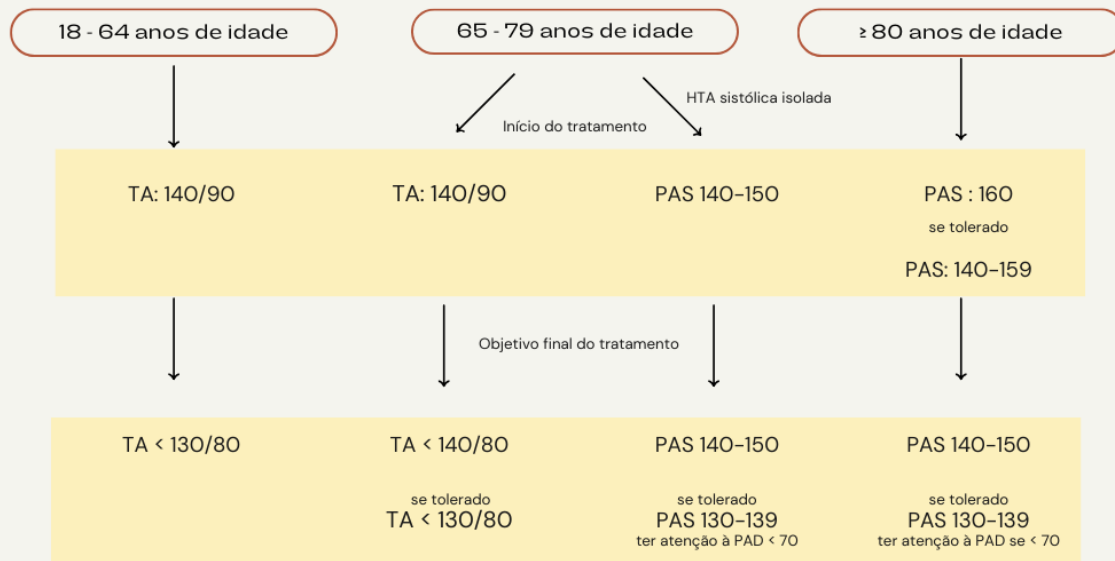
Tabela 2 – Classificação simplificada do tipo de alteração de pressão arterial para aplicação rápida na farmácia comunitária.

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2023
Mayo Foundation for Medical Education and Research. Low blood pressure (hypotension) - Symptoms and causes [Online]. Mayo Clinic; 2022. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/low-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20355465> [Acedido a 18 de março de 2024].



Serviço de medição da pressão arterial (PA): utente com diagnóstico

OBJETIVOS TERAPÊUTICOS



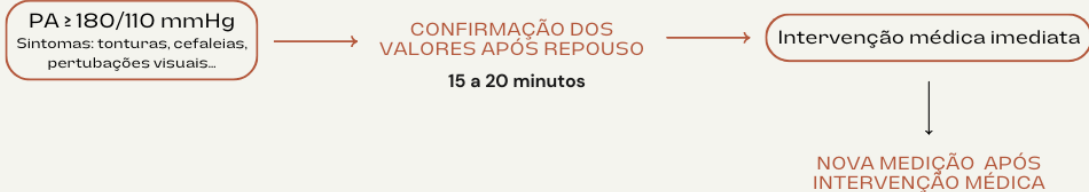
Notas adicionais:

Pacientes mais frágeis devem ter os seus objetivos individualizados;
Não procurar ir a valores < 120/70 mmHg
Pacientes com PAD < 70 mmHg proceder a uma diminuição cuidadosa de PAS se tiver muito a cima dos objetivos
Pacientes ≥ 80 anos e com PAS < 120 mmHg com hipotensão ortostática severa ou muito frágeis devem ter o seu tratamento reduzido.

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2023

Informação de apoio à intervenção farmacêutica na medição da pressão arterial (PA)

Critérios de referência ao médico:

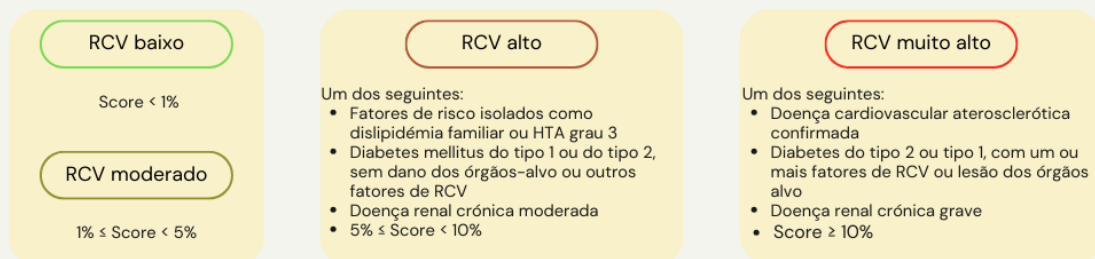


Risco cardiovascular (RCV)

Probabilidade de um indivíduo vir a sofrer um evento cardiovascular nos próximos 10 anos.

Estimativa do sinergismo dos fatores de risco individuais

Para indivíduos com idades compreendidas entre 40 - 65 anos,



Serviço Nacional da Saúde. Doenças do coração: Hipertensão Arterial. SNS24; 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>. [Acedido a 8 de março de 2024].
Associação Nacional das Farmácias. Fluxograma de Intervenção Farmacêutica: Hipertensão Arterial.
Direção Geral de Saúde. Avaliação do risco cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0032020-de-30012020-pdf.aspx> (Acedido a 18 de março de 2024)

Informação de apoio à intervenção farmacêutica na medição da pressão arterial (PA)

O SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) é determinado com base em tabelas de RCV, em função da idade, sexo, tabagismo, níveis de colesterol e de PA sistólica. As tabelas score fazem uma estimativa do risco de doença CV fatal nos próximos 10 anos, existindo tabelas desenvolvidas para os considerados países de baixo risco (onde se inclui Portugal) e países de elevado risco.

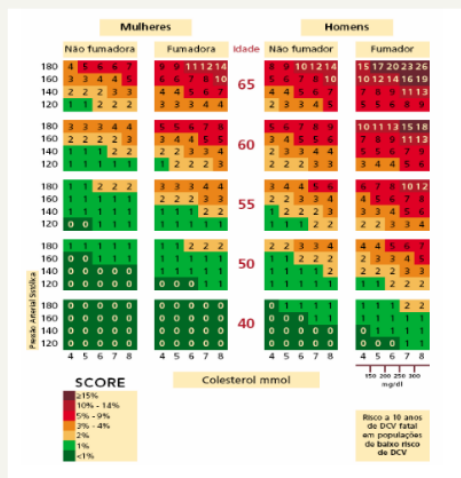


Tabela 1 - RCV para adultos de idade igual ou superior a 40 anos e igual ou inferior a 65 anos. Mais tabelas de RCV, em função dos níveis de HDL, podem ser consultadas na norma "Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE" da Direção-Geral da Saúde.

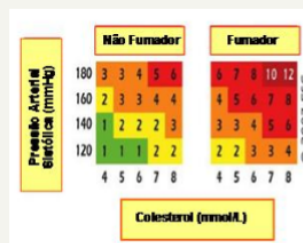


Tabela 2 - RCV relativo para indivíduos de idade inferior a 40 anos.

Nota: a norma não é atualizada desde 2015. Em 2021, Guidelines europeias apresentaram uma versão atualizada, SCORE2, que estima o risco fatal e não fatal de um indivíduo em 10 anos de vir a ter eventos CV. Este indivíduo seria saudável mas com fatores de risco não tratados ou estáveis por anos, estando na faixa etária de 40 a 69 anos de idade. Existe também um SCORE2-OP para indivíduos de idades compreendidas entre os 70 e 89 anos. O risco é estimado tendo como base a idade, sexo, tabagismo, níveis de PA sistólica e dos níveis de colesterol não HDL. Portugal está incluído nas regiões de risco moderado, podendo o RCV ser calculado no site [heartscore](https://www.heartscore.eu) da European Society of Cardiology.

Direção Geral de Saúde. Avaliação do risco cardiovascular SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0032020-de-30012020-pdf.aspx> (Acedido a 18 de março de 2024)
 Mancini G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2023

Informação de apoio à intervenção farmacêutica na medição da pressão arterial (PA)

Risco cardiovascular (RCV) - informar o utente

Fatores de RCV

- Dieta.
- Sedentarismo.
- Tabagismo.
- Consumo excessivo de álcool.
- Elevados níveis de ácido úrico.
- Hipertensão arterial.
- Dislipidemia.
- Pré-diabetes e diabetes.
- Obesidade.
- ...
- Idade.
- Sexo (homens têm maior risco).
- História familiar de doença CV ou HTA.
- Menopausa precoce.
- Fatores económicos e psicosociais.
- ...

HTA - informar o utente

Fatores que aumentam a tensão

- Envelhecimento
- Esforços físicos ou emocionais
- Obesidade
- Consumo excessivo de sal ou açúcar
- Consumo de álcool
- Tabagismo
- Doenças (ex. apneia do sono, doença renal, doença da tireóide ou paratireóide...)
- Gravidez
- Toma de contraceptivos orais, descongestionantes nasais, alguns suplementos alimentares...

Impacto da HTA

Reforçar os sintomas associados à cronicidade desta condição e consequente lesão dos órgãos alvo. Sintomas mais reconhecidos: dores de cabeça, tonturas e zumbidos; taquicardia (batimento cardíaco acelerado), dor no peito e falta de ar.

HTA é fator de risco para:

- Doenças cardíacas: ataque cardíaco e insuficiência cardíaca
- Doença arterial periférica
- Acidente vascular cerebral
- Insuficiência renal
- Retinopatia (lesão da retina e consequente perda gradual da visão).
- Disfunção erétil

Serviço Nacional da Saúde. Doenças do coração: Hipertensão Arterial. SNS24; 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>. [Acedido a 8 de março de 2024].

Informação de apoio à intervenção farmacêutica na medição da pressão arterial (PA)

HTA – informar o utente

Medidas não farmacológicas

- Adotar uma alimentação saudável e equilibrada, com consumo de vegetais, frutas, sementes...
- Reduzir o consumo de sal
- Exercício físico regular
- Evitar o consumo excessivo de álcool
- Deixar de fumar
- Perder peso
- Melhorar a gestão de stress, recorrendo a intervenções como meditação, yoga ou outros exercícios respiratórios.
- Se possível, diminuir a exposição à poluição e barulho ambiental.

Nota: para controlo dos valores, pode-se promover a automedicação da PA de manhã em jejum e à tarde. Deve-se ensinar as condições para uma medição correta e promover o registo dos valores. A longo prazo esta decisão associa-se a um baixo custo e pode ajudar na adesão à terapêutica.

Medidas farmacológicas

Objetivos:

- Controlo da PA
- Redução do RCV
- Evitar lesão dos órgãos-alvo e aparecimento de sintomas
- Evitar crises hipertensivas fatais (emergência ou urgência hipertensivas)
- Análise custo-efetividade positiva: permite prevenção de eventos fatais e não fatais, minimizando situações de hospitalização ou intervenções mais complexas

Sintomas de emergência hipertensiva

- Visão desfocada.
- Dor no peito.
- Náuseas e vômitos.
- Confusão ou sem capacidade de dar resposta.
- Convulsões.
- Cefaleias severas.
- Dificuldades em respirar.
- ...

IMPORTANTE RECONHECER SINAIS DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2023
Serviço Nacional da Saúde. Doenças do coração: Hipertensão Arterial. SNS24; 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>. [Acedido a 8 de março de 2024].
Mayo Foundation for Medical Education and Research. Low blood pressure (hypotension) - Symptoms and causes [Online]. Mayo Clinic; 2022. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/low-blood-pressure/symptoms-causes/svc-20355465> [Acedido a 18 de março de 2024].

Informação de apoio à intervenção farmacêutica na medição da pressão arterial (PA)

Hipotensão – informar o utente

Fatores que diminuem a tensão

- Hemorragia severa.
- Desidratação.
- Diabetes.
- Problemas de coração como arritmias.
- Gravidez.
- Condições ou patologias que afetam o sistema nervoso autónomo.
- Toma de medicamentos (antihipertensores, antiparkinsonianos...).
- Temperaturas extremas.

Há vários tipos de hipotensão.

Outros problemas

- Maior risco para desenvolver problemas cardíacos ou sofrer enfarte de miocárdio.
- Maior risco de sofrer lesões graves resultantes de quedas. Ter atenção para quem sofre de osteoporose.

Tratamento: depende da causa da hipotensão..

Medidas não farmacológicas: dieta equilibrada, beber muita água, levantar-se de forma lenta, uso de meias de compressão...

Sintomas

- Confusão.
- Tonturas ou desmaio.
- Náuseas.
- Fadiga.
- Visão desfocada.
- Dores de cabeça.
- Dores de costas ou pescoço.
- Palpitações irregulares.

Sintomas de **choque**

- Pele suada, fria e cianótica.
- Batimentos cardíacos acelerados ou mais lentos.
- Respiração superficial e rápida.

Necessidade de intervenção médica!

Mayo Foundation for Medical Education and Research. Low blood pressure (hypotension) - Symptoms and causes [Online]. Mayo Clinic; 2022. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/low-blood-pressure/symptoms-causes/svc-20355465> [Acedido a 18 de março de 2024].
Cleveland Clinic. Low blood pressure. [Online]. 2024. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21156-low-blood-pressure-hypotension> [Acedido a 19 de março de 2024]

Apixabano e as suas interações medicamentosas ou alimentares

Documento complementar

Anticoagulantes orais: Varfarina vs Anticoagulantes orais diretos (DOACs)

Tabelas dos componentes responsáveis pelas interações.

Durante muitos anos a terapêutica anticoagulante de longa duração dependeu do uso dos antagonistas de vitamina K (VKAs), como a varfarina, os quais impedem a ativação de fatores de coagulação dependentes da vitamina K ⁽¹⁻³⁾. É descrito que a vitamina K na sua forma reduzida assume um papel de cofator crucial para a síntese do ácido γ -carboxiglutâmico, sendo este por sua vez fulcral na ativação dos fatores II, VII, IX e X da cascata de coagulação. Durante este processo, a vitamina K sofre uma oxidação e tem de ser regenerada pela enzima vitamina K epóxido redutase (VKOR) para que a sua forma ativa continue a estar presente e garantir a formação normal de coágulos. A administração de varfarina garante um efeito anticoagulante por inibição enzimática, impactando a quantidade da forma reduzida desta vitamina ⁽²⁻⁴⁾.

Apesar disto, estes fármacos sempre apresentaram muitas desvantagens limitantes, nomeadamente, a grande variabilidade do efeito farmacológico devido a polimorfismos genéticos, à idade, ao peso, ao aporte de vitamina K e comorbilidades dos indivíduos, o que os obrigava a tomar doses variáveis de varfarina. Em termos farmacodinâmicos, o seu início de ação era lento. A perda do seu efeito era também demorada porque dependia da sua ligação às proteínas plasmáticas. Ademais, a sua janela de segurança estreita exigia um acompanhamento constante e rigoroso de parâmetros laboratoriais, como o *International Normalized Ratio* (INR), para verificar se havia, ou não, um maior risco hemorrágico ou trombogénico. Interações medicamentosas eram muito frequentes, por serem fármacos metabolizados por isoformas das enzimas do citocromo P450, como a CYP2C9 ou CYP3A4, além de também interagirem com muitos alimentos, nomeadamente, as hortícolas de folhas verde, alho, aipo, ameixa, damasco, castanha, entre outros, que são ricos em vitamina K responsável por antagonizar a ação dos fármacos. Aliado a isto, o efeito farmacológico da varfarina é também variável consoante a frequência de consumo de álcool ⁽³⁻⁵⁾. O efeito anticoagulante é potenciado com o consumo agudo de álcool, o qual é responsável pela diminuição do metabolismo da varfarina. Contrariamente, o consumo crónico potencia o metabolismo deste fármaco, diminuindo o seu efeito e favorecendo a formação de coágulos ⁽³⁻⁵⁾.

Considerando estas desvantagens, surgiu a necessidade de se criar uma nova geração de fármacos anticoagulantes para uso a longo prazo e com um perfil mais previsível e seguro para o paciente, além de uma administração mais cómoda ⁽⁶⁾. Isto garantiu o aparecimento dos designados novos anticoagulantes orais (NOACs), atualmente chamados também por anticoagulantes orais diretos (DOACs), cujo mecanismo de ação se baseia na inibição direta e reversível do fator de coagulação IIa ou trombina (dabigatrano) ou do fator Xa (rivaroxabano, apiraxabano, edoxabano) ^(1, 2, 6). Estes novos fármacos trouxeram a possibilidade de fixar doses, garantindo regimes que podem ser adotados pelos pacientes sem necessidade de monitorização. Este facto deve-se ao seu efeito anticoagulante é previsível, existindo uma janela terapêutica larga, além de um início de ação

rápido e tempo semi-vida curto ^(1, 2, 6). Para além disso, e por comparação com os VKAs, estes fármacos foram teoricamente considerados como de baixo risco para interações medicamentosas, alimentares ou com outros produtos vendidos no balcão da farmácia ^(1, 2, 6). No entanto, isto não quer dizer que esta família de fármacos seja inócua ^(1, 2).

A biodisponibilidade dos DOACs depende do metabolismo que ocorre em alguns DOACs, como é o caso do apixabano, onde as enzimas do citocromo P450, nomeadamente, a isoforma CYP3A4, ganham protagonismo, no fígado e intestino. Apesar deste fármaco ser maioritariamente eliminado por excreção nas fezes e urina na sua forma inalterada, existe uma percentagem da substância ativa que é transformada em metabolitos inativos ^(1, 2, 6, 7). Adicionalmente, estes anticoagulantes orais são substratos da glicoproteína-P (gp-P), um transportador de efluxo do tipo ABC de baixa especificidade responsável pela proteção celular de xenobióticos, com uma localização intestinal e renal. Considerando estes fatores, existe o risco de ocorrerem interações medicamentosas entre o apixabano e inibidores ou indutores fortes da CYP3A4/gp-P, podendo haver um aumento do risco de hemorragia (por aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos) ou de eventos tromboembólicos (por diminuição dos níveis plasmáticos dos fármacos), respetivamente ^(1, 2, 6, 7). A proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), uma proteína de transporte de efluxo localizada no intestino e ductos biliares, pode também afetar a biodisponibilidade do apixabano. Para além disso, outros fármacos ou compostos que interferem com a homeostase, desde anticoagulantes, antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e a aspirina, identicamente acarretam riscos para o utente que toma o apixabano ^(1, 2, 6-8). Na tabela 1 está evidenciada uma lista geral de fármacos tipicamente envolvidos nestas interações e mecanismos subjacentes, no entanto, considerando que estes tipos de interações têm uma significância clínica distinta, é sempre recomendado o uso de ferramentas online próprias e sustentadas (por exemplo o *Drugs.com Interaction Checker*, *Medscape Drug Interactions Checker* ou o uso de base dados como *pubmed*) com base em conhecimento científico para auxiliar no atendimento farmacêutico.

Tabela 1 - Interações medicamentosas com o apixabano (1, 2, 6-9).

Classe de medicamentos	Exemplos	Mecanismo de interação	Efeito
Antiandrogénios	Apalutamida, enzalutamida	Indução CYP3A4	Aumento do risco tromboembólico
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenítina, fenobarbital	Indução CYP3A4 e gp-P	Aumento do risco tromboembólico
Antibióticos	Rifampicina, rifabutina	Indução CYP3A4 e Indução gp-P	Aumento do risco tromboembólico
	Claritromicina, azitromicina	Inibição fraca gp-P	Aumento do risco de hemorragia

Inibidores da protease	Ritonavir	Inibição CYP3A4 e gp-P	Aumento do risco de hemorragia
	Nelfinavir, Saquinavir	Inibição CYP3A4	
	Dronedarona	Inibição gp-P e CYP3A4	Aumento do risco de hemorragia
	Eliglustat	Inibição gp-P	Aumento do risco de hemorragia
Imunossupressores	Ciclosporina	Inibição CYP3A4 e gp-P	Aumento do risco de hemorragia
Antimicóticos	Itraconazol, cetoconazol, fluconazol	Inibição gp-P e CYP3A4	Aumento do risco de hemorragia
	Posaconazol, voriconazol	Inibição CYP3A4	
Antidepressivos	Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSs): nefazodona	Inibição CYP3A4	Aumento do risco de hemorragia
	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs): fluvoxamina, sertralina, fluoxetina...	Inibição gp-P	Aumento do risco de hemorragia
Inibidores da tirosina cinase		Inibição CYP3A4	Aumento do risco de hemorragia
Antiarrítmicos	Verapamilo, quinidina	Inibição gp-P e CYP3A4	Aumento do risco de hemorragia
	Amiodarona	Inibição gp-P	
Bloqueadores de canal de cálcio	Diltiazem	Inibição gp-P	Aumento do risco de hemorragia
Bloqueador Adrenérgicos	Carvedilol	Inibição gp-P	Aumento do risco de hemorragia
Anticoagulantes	Varfarina, heparina, DOACs	Efeito farmacológico aditivo	Aumento do risco de hemorragia
Antiplaquetários	Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor...		
AINes e aspirina	Ibuprofeno, indometacina, aspirina...	Efeito farmacológico aditivo	Aumento do risco de hemorragia
	Naproxeno	Efeito farmacológico aditivo Inibição gp-P	
Esteroides	Mifepristona	Inibição CYP3A4	Aumento do risco de hemorragia

Para além dos medicamentos, os suplementos alimentares são uma tendência crescente no mercado da saúde, considerando o seu fornecimento adicional de imensos compostos de funções fisiológicas já definidas, como vitaminas, minerais, aminoácidos e outros tipos de moléculas, como os estratos de plantas. De forma semelhante, as tisanas ou chás são também muito apreciadas. Um estudo reportou que a prevalência do consumo de produtos vendidos ao balcão (ervas chinesas, açafraão, gengibre, chás como de camomila e chá verde...) por quem toma apixabano é elevado ⁽²⁾.

Atualmente, o número de estudos *in vivo* nos humanos sobre as interações dos DOACs com este tipo de produtos é reduzido ^(1, 2, 8). No entanto, é de notar que alguns suplementos alimentares podem conter uma miscelânea de compostos dentro dos evidenciados na tabela 2 e que podem de forma aditiva ou sinérgica interagir com o apixabano. Outro aspeto a ressaltar é a possibilidade de cada utente consumir mais do que um suplemento alimentar ou chás o que também poderá aumentar a probabilidade destas moléculas interferirem em vários alvos intervenientes no metabolismo ou absorção dos DOACs ^(1, 2). As tabelas 2 e 3 evidenciam alguns compostos que podem aumentar o risco de hemorragia ou de eventos tromboembólicos, respetivamente.

Tabela 2 – Alguns dos compostos que potencialmente aumentam o risco de hemorragia com o apixabano ^(1, 2, 8, 9).

Substância (s)	Mecanismo de ação
Ácido chebulágico	Inibidor da gp-P
Ácido chicórico (Equinácea)	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Ácido gálico	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9, 2C19)
Ácido lipóico	Atividade antiplaquetária
Ácido oleanólico	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 1A2) Inibidor de BCRP
Ácido rosmarínico (erva-cidreira, alecrim)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9, 2C19) Inibidor de BCRP
Ácido Ursólico (alecrim)	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19) Inibidor da BCRP
Ácido valerénico (valeriana)	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Apigenina (camomila, erva cidreira)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9, 2C19, 1A2) Inibidor de BCRP
Avenantramidas (aveia)	Inibidor da gp-P
Bacosídeos (bacopa)	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9, 2C19, 1A2)
Berberina (camélia)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9, 1A2)
Bilobalide (Gingko biloba)	Atividade antiplaquetária Pode aumentar o efeito anticoagulante Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4, 2C9)
Biochanina A (trevo vermelho)	Atividade antiplaquetária Pode aumentar o efeito anticoagulante Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4) Inibidor de BCRP

Cafeína (café, chocolate, guaraná)	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4) Inibidor de BCRP
Carbolinas	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (2C9, 2C19, 1A2) Inibidor de BCRP
Casticina	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C19)
Catequina (chocolate, camomila)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4, 2C9)
Cinamaldeído	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2)
Ferulato coniferílico (<i>Dong quai</i>)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Cumarina* (Canela, castanheiro da Índia)	Atividade anticoagulante e antiplaquetária
Crocina (açafrão)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Curcumina (açafrão da Índia)	Atividade antiplaquetária Pode aumentar o efeito anticoagulante Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4, 2C9)
Desidroepiandrosterona (soja)	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Delfinidina	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9) Inibidor de BCRP
Ácido Elágico	Inibidor de BCRP
Efedrina	Inibidor da gp-P
Epicatequina-galato (ECG)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4)
Epigallocatequina-galato (EGCG)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4)
Estigmasterol	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Extrato de lima	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Galantamina	Inibidor da gp-P
Gingerol (gengibre)	Atividade antiplaquetária Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Ginkgólidos A, B (gingko biloba))	Atividade antiplaquetária Indutor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9)
Ginsenosídeos Rb, Rd (gengibre)	Atividade antiplaquetária Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9) e de BCRP
Glabridin (alcaçuz)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Harpagósido (garra-do-diabo)	Inibidor da gp-P
Hidrastina (hidraste)	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Honokiol	Inibidor da gp-P
Luteolina (camomila, erva cidreira)	Atividade antiplaquetária Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4, 2C8, 2C9, 2C19)

Mangiferina (manga)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4, 2C8)
Nobiletina (tangerina)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4) Inibidor de BCRP
Óleo de eucalipto	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 2C9, 2C19, 3A4)
Óleo de matricária	Atividade antiplaquetária Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 2C9, 2C19, 3A4)
Ômega-3 (óleo de peixe)	Atividade antiplaquetária
Sinefrina (laranja azeda)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Piperina (pimenta preta)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 2C9) Inibidor de BCRP
Polifenóis (chá verde)	Atividade antiplaquetária Indutor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4) a curto prazo Indutor de enzimas do citocromo P450 (3A4) a longo prazo
Quercetina (açafrão, hipericão)	Atividade antiplaquetária Indutor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 3A4, 2C8, 2C9, 2C19) Indutor de BCRP
Rutina (camomila, hipericação)	Atividade antiplaquetária Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4) Inibidor de BCRP
Safranal (açafrão)	Inibidor da gp-P Inibidor de BCRP
Salidroside (<i>Rhodiola rosea</i>)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
<i>Schisandrin</i>	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Silimarina (cardo mariano)	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
β-Sitosterol	Inibidor da BCRP
Sumo de toranja	Inibidor da gp-P Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Tansinonas (<i>Danshen</i>)	Inibidor da gp-P Inibidor da BCRP
Timol, γ-terpineno	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
<i>Vauquelin</i> (<i>Dong quai</i>)	Inibidor da gp-P
Vitamina E	Atividade antiplaquetária e anticoagulante.
<i>Polygonum multiflorum</i>	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (1A2, 2C9, 2C19, 3A4)
<i>Uncaria tomentosa</i>	Inibidor de enzimas do citocromo P450 (3A4)

Tabela 2 – Compostos que potencialmente aumentam o risco tromboembólico com o apixabano ^(1, 2, 8, 9).

Substância (s)	Mecanismo de ação
Hiperforina, hipericina (hipericão)	Indutor de enzimas do citocromo P450 (3A4, 1A2, 2C9) Indutor da gp-P

Paeoniflorina	Indutor da gp-P
Palmatina	Indutor da gp-P Indutor de enzimas do citocromo P450 (3A4)
Sucralose	Indutor de enzimas do citocromo P450 (3A4) Indutor da gp-P
Trigonelina (fenogrego)	Indutor de BCRP

Referências bibliográficas

1. Grzesk G, Rogowicz D, Wolowiec L, Ratajczak A, Gilewski W, Chudzinska M, *et al.* The Clinical Significance of Drug-Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16):8531.
2. Sánchez-Fuentes A, Rivera-Caravaca JM, López-Gálvez R, Marín F, Roldán V. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Drug-Food Interactions: Implications for Clinical Practice and Potential Role of Probiotics and Prebiotics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022; 8: 787235.
3. Ramos F., Santos L., Castilho M., Campos M. Medicamentos, Alimentos e Plantas: As interações esquecidas?. Lisboa: Hollyfar – Marcas e Comunicação, Lda, 2014.
4. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018; 7(1):55-61.
5. Texas MN PharmD Department of Pharmacy Practice Purdue University College of Pharmacy West Lafayette. Drug-Alcohol Interactions: a Review of Three Therapeutic Classes. 2010. [Online] Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/drug-alcohol-interactions-a-review-of-three-therapeutic-classes> [Acedido a 25 de maio de 2024].
6. Fernandez S, Lenoir C, Samer C, Rollason V. Drug interactions with apixaban: A systematic review of the literature and an analysis of VigiBase, the World Health Organization database of spontaneous safety reports. *Pharmacol Res Perspect.* 2020; 8(5):e00647.
7. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J, *et al.* Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2022; 15(6): e007956.
8. Tarn DM, Barrientos M, Wang AY, Ramaprasad A, Fang MC, Schwartz JB. Prevalence and Knowledge of Potential Interactions Between Over-the-Counter Products and Apixaban. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2019; 68(1):155-62.
9. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, *et al.* Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews.* 2017; 31(4):193-203.

Xerostomia iatrogénica

Documento de consulta

Índice

Introdução.....	68
Produção da saliva e as suas funções.....	68
Causas de xerostomia	69
Diagnóstico de xerostomia e hipossalivação iatrogénicas.....	72
Serviço farmacêutico: revisão da medicação.....	74
Impacto na qualidade de vida	74
Alterações de paladar e disfagia	75
Problemas de saúde oral: cáries, perda de dentes e infeções fúngicas.....	75
Dificuldade de comunicação e halitose.....	76
Tratamento.....	76
Medidas não farmacológicas	77
Tratamento sintomático.....	78
Estimulantes farmacológicos: sialagogos sistémicos	79
Conclusão	81
Referências bibliográficas	82

Introdução

A população geriátrica tem apresentado um grande crescimento nos últimos tempos, em especial, nos designados países desenvolvidos. Este aumento quantitativo faz-se acompanhar também por um incremento de indivíduos com má qualidade de vida dada às múltiplas patologias ou condições de saúde que apresentam, além de uma necessidade generalizada de recorrer à polimedicação para alívio de sintomas, resolução das patologias que apresentam ou minimização de consequências resultantes dessas comorbilidades ^(1, 2).

É reconhecido que, com o envelhecimento, vão ocorrendo alterações a nível das glândulas salivares, sendo por isso a idade um fator de risco para o aparecimento de xerostomia ou hipossalivação ^(1, 3, 4). Por isso, uma das queixas mais prevalentes nos idosos corresponde à xerostomia, sendo um sintoma oral que pode afetar entre 20% a 30% desta população de risco e que pode impactar gravemente a saúde oral dos indivíduos afetados e, consequentemente, a sua qualidade de vida ^(1, 2).

Define-se, atualmente, a xerostomia como uma sensação de seca na boca, a qual pode estar ou não associada à hipossalivação, isto é, à diminuição objetiva e mensurável da produção salivar ^(1, 3, 5). Esta associação é muito frequente, mas não se verifica em todos os casos, existindo indivíduos com xerostomia e que têm uma taxa de fluxo salivar normal e vice-versa ^(1, 3). Trata-se, por isso, de um sintoma resultante de alterações quantitativas, qualitativas da saliva ou resultante de fatores como a capacidade de absorção de fluídos na boca ^(1, 4, 5).

Produção da saliva e as suas funções

A saliva corresponde a um fluído constituído por uma mistura de água e eletrólitos, minerais, tampões, fatores de crescimento, enzimas digestivas ou antimicrobianas, citocinas, proteínas e imunoglobulinas, contribuindo isto para uma riqueza qualitativa, além de quantitativa. É produzida por glândulas próprias existentes na boca, as glândulas salivares maiores (glândula sublingual, submandibular e parótida responsáveis por 90% da produção diária) e as glândulas salivares menores (glândula lingual, labial, bucal, palatina e glossopalatina) ^(1, 3, 6).

O paladar, os sentidos olfativos, os mecanorreceptores da boca e o ato de mastigar são responsáveis por promover a sinalização entre nervos aferentes e eferentes, responsáveis pela promoção da produção da saliva ⁽⁴⁾. Mais concretamente, os impulsos eferentes são responsáveis pela libertação da acetilcolina, um neurotransmissor que atua nos receptores colinérgicos muscarínicos da glândula salivar, especificamente nos receptores M3, o que permite a secreção salivar ⁽⁷⁾.

Consoante o tipo de sistema nervoso autónomo a enervar as glândulas salivares, o tipo de fluído secretado apresenta viscosidade distinta. Se predominar a enervação parassimpática, a saliva é

mais aguada. Contrariamente, o produto obtido por enervação simpática é mais viscoso, por conter maior quantidade de proteínas produzidas pelas células acinares ⁽³⁾.

A presença da saliva em volume suficiente e a manutenção da sua composição qualitativa e quantitativa é extremamente importante para a conservação da saúde da cavidade oral, assim como a sua funcionalidade ^(1, 4). Algumas das funções da saliva são as seguintes:

- Auxiliar na primeira etapa da digestão, graças às amílases, lípases, proteases, mucinas e outras ^(5, 6).
- Facilitar a deglutição dos alimentos e ter ação de limpeza (5).
- Ter atividade antimicrobiana (através de mucinas, imunoglobulinas, lisozimas...), inibindo a adesão e o crescimento viral, fúngico ou bacteriano, evitando o aparecimento de infeções ⁽⁵⁻⁷⁾.
- Servir como uma camada protetora e lubrificante graças às mucinas e outras proteínas capazes de evitar a entrada de toxinas e compostos carcinogénico, além de proteger os tecidos de lesões físicas e danos durante as refeições, o ato de comunicar e o uso de próteses, por exemplo. ^(4, 5)
- Ser uma camada em constante interação com a microbiota oral ⁽⁴⁾.
- Ter efeito tampão (através de bicarbonato de sódio, fosfatos), mantendo o pH neutro da boca ^(4, 5).
- Conservar a mineralização do esmalte dos dentes por conter na sua constituição cálcio, fósforo, eletrólitos variados e a película adquirida ⁽⁵⁾.
- Facilitar a comunicação e promover a apuração do paladar devido à sua ação lubrificante e de humidificação da boca ⁽⁵⁾.

A taxa de fluxo salivar é diferente para cada indivíduo. Em média, valores entre 0,3 e 0,4 mL/min são típicos para uma taxa de fluxo salivar não estimulado em períodos de vigília. Para um fluxo salivar estimulado, regista-se habitualmente valores entre 1,5 a 2,0 mL/min. Níveis da taxa de fluxo salivar não estimulado inferiores a 0,1mL/min, indicam hipossalivação ^(1, 3). Esta classificação é também dada para níveis da taxa de fluxo salivar estimulado inferiores a 0,5-0,7 ml/min ^(1, 3).

Causas de xerostomia

Existem uma multiplicidade de causas subjacentes à xerostomia, sendo esta natureza multifatorial o principal desafio na etapa de diagnóstico e consequente seleção da terapia adequada para um determinado indivíduo ^(1, 3).

As causas podem ser designadas como sistémicas, estando associadas a vários tipos de doenças evidenciadas na tabela 1 ⁽³⁾.

Tabela 1 - Causas sistémicas da xerostomia. Adaptado de (1, 3, 5, 7).

Causas sistémicas	
Doenças endócrinas	Diabetes <i>mellitus</i> , doenças autoimunes da tiróide...

Doenças autoimunes	Síndrome de Sjögren, cirrose biliar primária, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico...
Doenças infecciosas	Actinomicose, Síndrome da imunodeficiência adquirida, Hepatite C...
Doenças com granulomas	Tuberculose, sarcoidose...
Transtornos psicológicos ou neurológicos	Doença de Parkinson, depressão, ansiedade...
Outras	Doença do enxerto contra os hospedeiro, amiloidose, escleroderma, insuficiência renal grave...

Dentro destas doenças, destaca-se a Síndrome de Sjögren por corresponder à segunda patologia autoimune mais comum por ser reconhecida pela inflamação de glândulas exócrinas. No caso das glândulas salivares os sintomas de xerostomia justificam-se pela infiltração dos linfócitos e inflamação das células acinares que elimina gradualmente as células das glândulas salivares maiores e menores ^(5, 7).

Além disso, outra doença importante ressaltar corresponde às diabetes *mellitus* do tipo 1 e 2, doenças metabólicas extremamente comuns mundialmente e muito associadas a xerostomia. As razões que podem justificar essa relação são: dano direto das glândulas ou alterações das suas membranas, alterações na microcirculação que sustenta as glândula, neuropatias autonómicas, descontrolo glicémico (ex. glicosúria) e desidratação ⁽⁵⁻⁷⁾.

Como referido, a xerostomia e a hipossalivação são prevalentes nos idosos e isso pode-se relacionar com a maior probabilidade desta população apresentar doenças sistémicas ou uma degeneração das glândulas salivares. Está descrito que cerca de 30% das células acinares são perdidas nos idosos, sendo substituídas por tecido fibrótico e adiposo. Alterações qualitativas (potássio, sódio, IgA, lactoferrina, lisozimas...) também são observadas ⁽⁶⁾.

Relativamente a outros fatores desencadeantes de xerostomia, tem-se causas relacionadas com o estilo de vida dos indivíduos (como o consumo de cafeína, álcool ou tabaco), com estados de desidratação, respiração através da boca ou infeções/inflamações das glândulas salivares. Causas iatrogénicas são também muito comuns, como a radioterapia realizada para tratar neoplasias da cabeça ou pescoço, ou a toma de muita medicação ^(1-3, 6).

Relativamente à radioterapia, na primeira semana de tratamento, o fluxo salivar tem tendência a decrescer muito rapidamente, além de ficar mais viscosa. A fibrose provocada nas glândulas salivares, e os danos induzidos pela radiação nos vasos sanguíneos e nervos associados impacta fortemente a capacidade produtora de fluídos ^(1-3, 5, 7). Este dano correlaciona-se com a dimensão do tecido sujeito à radiação, assim como a dose total (maior que 50 gray) ⁽⁵⁻⁷⁾.

No que toca à toma de medicamentos, a prevalência de xerostomia em populações medicadas é superior do que em populações não medicadas, revelando o protagonismo da polimedicação na suscetibilidade destes indivíduos aos efeitos indesejáveis na redução do fluxo de saliva ^(1, 2). Quanto mais medicamentos e em dosagens superiores um indivíduo tomar, mais severos são os sintomas ^(2, 5).

A polimedicação trata-se da causa mais comum de xerostomia, justificado pela lista de medicamentos xerogénicos extensa e que inclui variadas categorias de fármacos (estimando-se mais de 400-500 medicamentos). Algumas das categorias incluem antidepressivos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, agentes antihipertensores e diuréticos, agentes citotóxicos, opióides, entre outros evidenciados na tabela 2 ⁽¹⁻³⁾. Ao contrário da xerostomia resultante da radioterapia, a xerostomia iatrogénica medicamentosa resulta não do dano direto das glândulas salivares, mas sim da hipossalivação resultante de efeitos anticolinérgicos ⁽⁵⁾. A probabilidade do utente sofrer estes efeitos aumenta com a toma medicamentosa simultânea de muitas classes comuns de fármacos, sujeitos ou não a receita médica ^(1, 2, 5). Para complementar, pode haver um agravamento da situação se se considerar o sinergismo ou efeito aditivo pró-xerostémico com a toma de suplementos alimentares ⁽¹⁾.

As glândulas salivares nos seus terminais nervosos contém não só recetores muscarínicos, como também os recetores adrenérgicos e outros recetores peptidérgicos responsáveis pela secreção salivar, pelo que os mecanismos de ação subjacentes à xerostomia e hipossalivação iatrogénicas são diversos. Os medicamentos podem atuar nos recetores mencionados, ocupando-os e assumindo uma ação antagonista ou agonista, ou podem ter uma ação direta na produção/libertação ou recaptação da acetilcolina e de outros neurotransmissores ^(5, 7). Outros exemplos de mecanismos são exemplificados também na tabela 2.

Tabela 2 - Lista de medicamentos associados à xerostomia e respetivos mecanismos de ação. Adaptado de ^(2, 5, 8).

Tipo de medicação	Exemplos	Exemplos de mecanismos de ação
Agentes gastrointestinais	Alcaloides da Belladonna (atropina, hiosciamina, escopolamina...)	Bloqueio dos recetores muscarínicos.
Antieméticos	Proclorperazina	Bloqueio dos recetores de dopamina D2, de serotonina do tipo 2-4, de histamina do tipo 1 e os recetores de acetilcolina.
Supressores ou estimulantes do apetite	Sibutramina, fentermina...	Inibição da recaptação no SNC da noradrenalina, serotonina e dopamina.
Agentes cardiovasculares	Atenolol, metoprolol, prazosina, clonidina...	Bloqueio dos recetores adrenérgicos β_1 e β_2 .
Agentes antihipertensores (agentes diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina, bloqueadores adrenérgicos α e β ,	Captopril, enalapril, clonidina, metildopa, espirolactona, clortalidona, furosemida...	Afetar o movimento da água ou eletrólitos pelas células acinares. Efeitos na regulação de cálcio. Bloqueio dos recetores adrenérgicos.

bloqueadores dos canais de cálcio..)		
Agentes urológicos (antiespasmódicos)	Oxibutinina, darifenacina, solifenacina...	Bloqueio dos recetores muscarínicos e adrenérgicos α_1
Relaxantes musculares	Ciclobenzaprina, orfenadrina...	Agonista do recetor adrenérgico α_1 Bloqueio dos recetores histamínicos (H2)
Analgésicos (Opióides, AINEs...)	Tramadol, codeína, naproxeno, pregabalina...	Bloqueio da recaptção da noradrenalina no SNC
Anticonvulsivantes	Carbamazepina...	Redução central da libertação de neurotransmissores.
Sedativos	Alprazolam, diazepam, zolpidem, zopiclona...	Favorece o efeito GABA no SNC. Bloqueio dos recetores muscarínicos. Bloqueio dos recetores adrenérgicos β_1 e β_2 .
Antipsicóticos	Olanzapina, clozapina, amissulprida...	Bloqueio da recaptção de vários neurotransmissores.
Antidepressivos (Tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina.)	Amitriptilina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, mirtazapina...	Bloqueio dos recetores muscarínicos. Aumento dos níveis de serotonina e noradrenalina na fenda sinática.
Antiparkinsonícos	Selegilina, biperideno...	
Broncodilatadores	Ipratrópio, tiotrópio, salbutamol, salmeterol...	Agonista dos recetores β . Bloqueio dos recetores muscarínicos (M1 e M3).
Anti-histamínicos	Difenidramina, doxilamina, loratadina...	Inibição central dos recetores de histamina do tipo 1 e recetores muscarínicos.
Estimulantes do SNC	Cafeína, pseudoefedrina, anfetamina...	Agonista dos recetores α_1 e α_2 .

Uma outra causa provável e baseada na fisiopatologia da produção salivar corresponde a situações de stress, uma vez que um maior efeito do SN simpático promove alterações na composição da saliva ⁽³⁾.

Diagnóstico de xerostomia e hipossalivação iatrogénicas

Para diagnóstico de qualquer condição de saúde, deve-se garantir que o indivíduo tenha o seu histórico de saúde atualizado, incluindo as patologias bucais ou sistémicas, os sintomas, todos os tratamentos realizados e medicamentos tomados, com as respetivas dosagens, em especial quando são pessoas idosas ou com elevado risco de ter uma disfunção glandular. O diagnóstico deve-se fazer acompanhar pela colocação de várias questões ao utente relacionadas com os sintomas e as atividades que exigem o uso da cavidade bucal. Perguntas como “bebe muitos fluidos durante as refeições”, “a comida cola-se à sua boca ou garganta?”, “transporta uma garrafa de água consigo?”, “acorda de noite para beber água?”, “tem muitas cáries dentárias?”, são alguns dos exemplos possíveis. Consoante as perguntas feitas, consegue-se excluir algumas causas da boca seca, nomeadamente, as doenças autoimunes ^(1, 3, 5).

Os sintomas da xerostomia podem ser diversos e de intensidade variável. Alguns exemplos são:

- Secura na boca ^(6, 7).
- Sensação ardente ou dolorosa na boca e língua ^(6, 7).
- Perturbação do paladar ^(6, 7).
- Necessidade de estar sempre a beber líquidos (às refeições, durante a noite) ^(6, 7).
- Disfagia, sobretudo com comidas secas ^(6, 7).
- Dificuldade em falar ^(6, 7).
- Saliva mais viscosa ou pegajosa ^(6, 7).
- Intolerância a comidas mais picantes, acídicas ou secas ^(6, 7).
- Perda de apetite ^(6, 7).

Posteriormente, é relevante a execução de um exame físico para o diagnóstico qualitativo, onde é possível encontrar alguns achados clínicos ⁽⁵⁾:

- Aspeto eritematoso e atrófico da mucosa ⁽⁷⁾.
- Mucosa oral com lesões ⁽⁷⁾.
- Atrofia das papilas da língua ⁽⁷⁾.
- Língua lobulada ^(1, 5, 7).
- Bordos laterais da língua e cantos dos lábios com feridas ⁽⁷⁾.
- Lábios secos e gretados ⁽⁷⁾.
- Adesão do dedo ou outro objeto à mucosa oral ou língua ^(1, 7).
- Inexistência de acumulação de saliva na parte inferior da boca ^(1, 7).
- Alteração da viscosidade da saliva ⁽⁵⁾.
- Doenças da mucosa oral ⁽⁵⁾.

É importante distinguir quem apresenta apenas a queixa subjetiva de boca seca dos que apresentam alterações a nível das funções das glândulas salivares, em que neste último caso deve ser necessário perceber a origem do problema, para a seleção do tratamento mais adequado ^(2, 5). Não existindo sinais específicos clínicos para distinguir as causas da xerostomia, se há um aumento do fluxo salivar após estímulo, *à priori*, as glândulas salivares apresentam um bom funcionamento, podendo-se admitir a possibilidade da xerostomia resultar da toma de medicamentos ⁽¹⁾.

Se forem detetados sinais indicadores de secura oral no exame físico, deve-se prosseguir com a medição das taxas de fluxo salivar ⁽¹⁾. O teste de sialometria é o método mais utilizado para fazer o diagnóstico de uma alteração a nível da taxa de fluxo salivar, dando o diagnóstico definitivo de hipossalivação ^(3, 7). Paralelamente, é possível realizar a palpação e biópsia das glândulas salivares para verificar se há a sua intumescência (indicador de parotidite, síndrome de Sjögren, tumores malignos ou até xerostomia induzida por medicação) ^(1, 3, 5, 7). A cintilografia é outro método de diagnóstico utilizado. Para um diagnóstico adequado de xerostomia, além da informação obtida a partir do estudo dos indivíduos pelo questionário já referido, deve-se também incluir pelo menos dois dos seguintes critérios ⁽⁵⁾:

1. Taxa de fluxo salivar não estimulado reduzida, com uma colheita inferior ou igual a 1,5 mL de saliva em 15 minutos ⁽⁵⁾.
2. Infiltrado linfoplasmocítico em biópsia das glândulas salivares labiais ⁽⁵⁾.
3. Resultados de cintilografia anormais ⁽⁵⁾.

Outros exemplos de exames que podem contribuir para o diagnóstico incluem o ultrassom, ressonância magnética e tomografia computacional ⁽⁶⁾.

A investigação das alterações qualitativas da saliva e alterações estruturais das glândulas seriam adequadas, mas não são aplicáveis na prática clínica para o diagnóstico num estadio inicial ⁽¹⁾. Outros testes laboratoriais podem ser feitos consoante a situação de cada indivíduo, em especial quando a xerostomia se associa a doenças sistémicas.

Serviço farmacêutico: revisão da medicação

A revisão da medicação (RM) é um dos serviços que pode ser prestado pelos farmacêuticos e que se baseia numa avaliação sistemática e crítica de todos os medicamentos prescritos a um utente em combinação com suplementos alimentares ou outros produtos de efeitos reconhecidos, com a finalidade de otimizar os benefícios da terapêutica e reduzir quaisquer problemas relacionados com o uso do medicamento e também detetar a falta de segurança ou efetividade da medicação se for o caso ^(2, 9). As intervenções tomadas posteriormente devem ser feitas com base no conhecimento científico, por equipas multidisciplinares (em conjunto com dentistas, médicos, enfermeiros) e com base nas preferências dos utentes ⁽⁹⁾.

Para indivíduos com xerostomia iatrogénica, este tipo de serviço adota um elevado valor, porque permite a identificação ou eliminação das categorias farmacológicas responsáveis por este efeito secundário ou interações que agravam os sintomas ⁽²⁾. Esta informação deve ser fornecida ao médico para alterações nas dosagens, interrupção da terapêutica ou substituição por outro medicamento mais seguro ou eficaz ⁽¹⁾.

As farmácias devem, por isso, estabelecer um método padronizado de RM para auxiliar no processo de diagnóstico e tratamento de utentes com xerostomia, entre outras condições. Tal é possível se tiver por base as normas orientadoras emitidas pelas associações envolvidas na profissão (ex. Orientações para a Revisão da Medicação da Ordem dos Farmacêuticos) assim como outras referências (*guidelines*, revisões sistemáticas, resumo das características do medicamento...).

Impacto na qualidade de vida

Além do desconforto resultante dos sintomas mencionados anteriormente, a lista de fatores que impactam negativamente os indivíduos que sofrem desta condição é mais extensa. A xerostomia, sobretudo associada à hipossalivação ou função inadequada das glândulas salivares,

aumenta o risco de várias doenças na cavidade oral (cáries, candidíase ou outras infecções na mucosa ou nas glândulas), além de trazer dificuldades que afetam os indivíduos no seu dia-a-dia, em termos físicos, psicológicos e sociais (halitose, disfagia, dificuldades em mastigar, alterações no paladar, dificuldade de comunicação, degradação dentária) ⁽¹⁻³⁾. Estes sintomas podem contribuir para a malnutrição dos idosos, um maior isolamento social, depressão, ansiedade, perturbações do sono, impactando por isso a qualidade de vida de quem é vulnerável ^(1-3, 7).

Alterações de paladar e disfagia

A disgeusia (alterações do paladar) é uma condição que surge naturalmente com o envelhecimento dos indivíduos, considerando não só o enfraquecimento dos sentidos olfativos como também a toma de vários medicamentos ⁽⁵⁾. Aliado a isto, reporta-se que a xerostomia está também associada a estas perturbações do paladar, impactando o apetite dos indivíduos, podendo levar a estados de malnutrição ^(1, 3).

Paralelamente, a xerostomia origina disfagia (problemas a engolir) independentemente da idade, o que pode reduzir o consumo de alimentos ou água e, conseqüentemente, levar à malnutrição e desidratação. Aliado a isto, os idosos com disfagia estão mais vulneráveis a problemas de pneumonia por aspiração, constituindo um risco para as populações mais suscetíveis e sem cuidados de saúde ^(1, 3).

Problemas de saúde oral: cáries, perda de dentes e infecções fúngicas

Existe uma elevada prevalência de cáries e uma geral degradação dentária em indivíduos com xerostomia. Isto acontece por não ocorrer a manutenção desejável do pH (ocorre a acidificação do pH) da boca ou pela perda de outras funções da saliva, existindo assim condições de proliferação bacteriana e acumulação de placa no dente, levando por isso ao aparecimento de cáries, doenças gengivais ou periodontais, e outras situações graves como a perda de dentes e dificuldade a esmagar e cortar os alimentos ^(6, 7). Ainda, a hipossalivação por si só também diminui a capacidade de mastigar a comida o que, mais uma vez, torna os indivíduos vulneráveis a um estado de pobre nutrição ^(1, 3).

Uma abordagem adotada perante situações de degradação dentária corresponde ao uso de próteses. No entanto, esta substituição não garante a mesma eficiência no processo de mastigação, para além dos doentes que usam dentaduras reportarem que esta prótese móvel se solta mais facilmente, sentindo desconforto ou podendo desenvolver úlceras na mucosa, o que representa uma maior dificuldade no uso de próteses por quem tem xerostomia ^(1, 3, 5).

As doenças da cavidade oral, como infecções fúngicas causadas por *Candida albicans*, são também muito comuns em indivíduos com xerostomia. Está descrito na literatura que existe inclusive uma relação inversa entre as taxas de fluxo salivar e a prevalência de candidíase ^(1, 6). É

importante referir que este fungo muito comum é um patogénico respiratório potente e que pode ser a causa de pneumonia por aspiração, de candidíase sistémica, estomatite protética e candidíase orofaríngea na população geriátrica. Adicionalmente, este fungo e infeções resultantes perturbam a lubrificação da boca, aumentando também o risco de cáries e outras doenças de dentes.

Dificuldade de comunicação e halitose

Os indivíduos com xerostomia, em especial os que apresentam taxas de fluxo salivar reduzidas, apresentam maior dificuldade de comunicação, o que pode favorecer o seu isolamento na comunidade ^(1, 3). Outra manifestação da xerostomia que pode levar ao isolamento é a halitose, especialmente pela desaprovação social do mau hálito e a sua associação à reduzida higiene. A correlação entre a xerostomia, hipossalivação e a halitose não está ainda bem estabelecida, mas, por definição, a halitose é objetivamente uma condição resultante da produção de compostos voláteis sulfúricos, compostos estes que podem ser produzidos, por exemplo, em situações de hipossalivação extrema ⁽¹⁾.

Tratamento

O cuidado de saúde a adotar deve ser específico e adequado para cada paciente, considerando o seu histórico de sintomas orais assim como respetiva medicação ⁽⁵⁾. A título exemplificativo, para um indivíduo que sofre de congestão nasal e, como consequência, tem xerostomia resultante da respiração via boca, a melhor forma de proceder ao tratamento é atuar a nível da congestão ⁽⁷⁾. O reconhecimento da etiologia da patologia e a sua distinção entre uma queixa subjetiva e uma função inadequada das glândulas é fulcral, para depois serem adotadas medidas de prevenção, tratamentos para alívio de sintomas ou de outro tipo de manifestações orais e terapêutica para atuar a nível da função salivar ⁽³⁾.

Para a população suscetível à xerostomia torna-se também fulcral adotar abordagens interdisciplinares capazes de conseguir educar e prevenir o aparecimento ou agravamento de vários sintomas orais já ditados anteriormente ⁽⁵⁾. Marcação de consultas regulares com profissionais de saúde (3 a 6 meses) é extremamente importante para este fim ⁽¹⁾.

Todos os profissionais de saúde podem demonstrar o seu protagonismo nesta vertente. Os farmacêuticos devem ser capazes de identificar os sintomas e fazer recomendações não farmacológicas para auxiliar o utente. Devem também proceder ao seu direcionamento a outros profissionais de saúde, como o médico ou dentista. Perante uma xerostomia induzida por medicação, a atitude primária do médico responsável deve basear-se na alteração do número dos medicamentos, mudança de classe dos fármacos ou redução da doses a administrar de modo a diminuir os efeitos adversos uma vez que a xerostomia induzida pela polimedicação é reversível ⁽²⁾.

³⁾. Os dentistas apresentam uma grande importância na saúde oral dos doentes ⁽²⁾. Idealmente, evitar-se-ia recorrer a dentaduras ou próteses fixas em indivíduos com xerostomia e para isso é necessário promover estratégias para reduzir a incidência de cáries e consequente perda de dentes, o que depois também minimiza os problemas associados à mastigação ^(1, 2).

Medidas não farmacológicas

Numa fase inicial, profissionais de saúde podem começar por adotar medidas não farmacológicas ou reforçar atitudes preventivas, aliado com uma intenção didática (expor sintomas, consequências mais graves do sintoma e sequelas...) ^(1, 6, 10).

Por exemplo, para lidar com a secura da boca, deve-se aconselhar o aumento do consumo de água ou líquidos, bebendo pequenas quantidades de cada vez para garantir, por um lado, a humidade na boca e, por outro, a manutenção da barreira protetora da saliva. Pode-se também recomendar chupar cubos de gelo ^(1, 5).

É aconselhado descontinuar o ato de tabagismo. Bebidas ácidas (refrigerantes, bebidas energéticas, sumos de citrinos...) devem ser evitadas porque podem causar dor e irritação da mucosa, além de interferir com o pH da boca e, consequentemente, afetar os dentes ^(1, 5, 10). Evitar o consumo de álcool ou da cafeína, a qual agrava a secura da boca ^(1, 5, 10). O uso de batons hidratantes nos lábios ou o investimento num humidificador, para uso noturno especialmente, podem também ser úteis ^(1, 5, 10).

A educação nutricional é também essencial, em que a diminuição do consumo de alimentos com açúcar ou hidratos de carbono, é fundamental para prevenção de problemas dentários, além de reforçar que bebidas podem agravar os sintomas de secura ou podem favorecer a desmineralização dos dentes ^(1, 10). Evitar de forma semelhante comida mais seca ou difícil mastigação ^(5, 7).

Pode-se também recomendar a toma de pastilhas ou rebuçados, preferencialmente sem açúcar para evitar deterioração dos dentes, à base de xilitol, por exemplo, o que favorecerá a produção de saliva. Há ainda os designados substitutos de saliva, de venda livre, que permitem ter um efeito temporário capaz de aliviar a boca seca ^(1, 5, 10).

Dentro desta vertente, a marcação frequente (4 a 6 meses) de consultas no dentista deve ser incentivada, de modo a averiguar o estado de degradação dos dentes, a presença de cáries e proceder a uma higiene oral mais pormenorizada ou tratamento de lesões. Deverá ser reforçada a importância da higiene oral (lavagem frequente dos dentes, com pastas dentífricas ou colírios de flúor e uso do fio dental diário). Se os utentes tiverem cuidadores, estes devem também ser alertados, porque assim previne-se o agravamento de possíveis problemas dentários ^(1, 3, 5, 10).

Estas recomendações devem ser feitas de forma cuidadosa e adaptada ao paciente. Por exemplo, o uso de uma pastilha ou um colutório pode não ser adequado para alguns pacientes idosos por sentirem sintomas como a disfagia, podendo inclusive aumentar a probabilidade de ocorrer aspiração. Ainda, a disfagia, infecções micóticas ou as dificuldades na comunicação podem exigir a contribuição de especializações na área da saúde (médicos, dentistas...), sendo importante direcionar os pacientes para terem o maior apoio possível ⁽¹⁾.

Tratamento sintomático

As abordagens terapêuticas são um desafio na área de investigação, considerando a complexidade associada à composição da saliva e à função salivar, pelo que daqui surgiram maioritariamente estratégias para aliviar os sintomas ⁽³⁾. Este tipo de abordagem é muito debatido, porque o seu sucesso depende muito da subjetividade individual e sua eficácia terapêutica é imprevisível, sendo importante incentivar a investigação nesta vertente para determinar a eficiência destes tratamentos nas populações idosas ou em risco ^(1, 3). No entanto, considerando que existem utentes que consideram estes produtos uma mais valia, é de notar a sua importância e recomendar aos utentes para experimentarem vários tipos até encontrarem o que fornece os resultados mais desejáveis ⁽⁵⁾.

Atualmente, existem diversos tipos de produtos de venda livre disponíveis na farmácia para alívio dos sintomas dos utentes, como pastas de dentes, sprays, geles, colutórios, pastilhas... Estes agentes tópicos apresentam também uma grande variedade de sabores, texturas e viscosidades, consoante os seus ingredientes, pelo que a sua escolha deve ser feita considerando o histórico clínico do utente, assim como as suas preferências, o momento de aplicação e capacidade económica ^(1, 5).

As pastas de dentes para xerostomia tipicamente contém fluoreto e podem ter xilitol. Não contém lauril sulfato de sódio, por ser um agente que provoca xerostomia, e revelam-se como produtos não irritantes, que acalmam e lubrificam a mucosa ⁽⁵⁾.

Outros produtos designados como substitutos de saliva, são capazes de imitar este fluido, biológica e fisicamente, de modo a tentar mimetizar os seus mecanismos protetores, lubrificando a boca e permitindo a sua hidratação, sem ter ação estimuladora da produção salivar ^(1, 3, 5). A este nível, o mercado oferece vários tipos de spray, geles ou pastilhas e não existem estudos que evidenciem diferença na eficácia entre os vários tipos de produtos ⁽⁵⁾. Tipicamente, os constituintes principais dos substitutos de saliva correspondem aos polímeros por terem ação lubrificante, capacidade de manter um efeito duradouro de tratamento (polímeros mucoadesivos) ou para aumentar a viscosidade (usa-se a carboximetilcelulose ou a hidroxietilcelulose, e outros) ^(1, 3). Na sua composição pode-se encontrar também minerais (flúor, cálcio, fosfato), agentes aromatizantes

e conservantes ⁽⁵⁾. Considerando a elevada prevalência de doenças bucais em utentes com xerostomia, estes produtos podem ser melhorados com a adição de algumas enzimas humanas, como a peroxidase ou lisozima, além de proteínas como as mucinas e lactoferrina ^(3,6). Dentro dos produtos comercializados, os constituintes mais comuns correspondem à carboximetilcelulose, à goma xantina, hidroxietilcelulose, óleo de linhaça, óxido de polietileno e mucinas ⁽⁶⁾. É importante referir que, apesar do alívio da boca seca, o seu efeito é temporário, sendo necessário uma aplicação frequente, o que a longo prazo pode aumentar o custo deste tipo de tratamento ⁽³⁾.

Os estimulantes salivares podem resultar de uma ação química ou mecânica. Esta última pode ser fornecida com a toma de pastilhas sem açúcar, tipicamente à base de xilitol e com adoçantes como aspartamo ou sorbitol, que com o ato de mastigar, favorecem a produção salivar e diminuem a fricção na mucosa oral ⁽¹¹⁾. A composição destes produtos é variada, podendo conter emulsificantes, edulcorantes, agentes reguladores de textura e elastómetros, polímeros responsáveis por fornecer elasticidade à pastilha ⁽³⁾. Paralelamente, os rebuçados têm como vantagem um contacto mais duradouro com a mucosa oral ⁽⁵⁾. Relativamente à produção salivar por sialagogos ácidos, pode-se recomendar o ácido málico ou ácido cítrico ⁽³⁾. Um estudo revelou que um spray tópico com 1% de ácido málico revelou eficácia em gerir os sintomas de um paciente com xerostomia induzida por toma de um antidepressivo ⁽¹¹⁾.

Existem alguns métodos mais modernos para alívio sintomático como a electroestimulação intraoral, capaz de reduzir a xerostomia por aumentar a secreção salivar de forma mecânica. No entanto, não foram conduzidos ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia ^(1,7). Outros métodos são citados em alguns estudos como possíveis formas de redução dos sintomas, como a acupuntura ou estimulação elétrica nervosa transcutânea ⁽⁶⁾.

Há ainda a possibilidade de aplicação tópica de fisostigmina, um parassimpaticomimético, para favorecer a produção de saliva nas glândulas salivares menores ⁽¹⁾. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da colinesterase, aumentando a quantidade de acetilcolina presente na fenda para estimular a secreção salivar ⁽¹²⁾.

Estimulantes farmacológicos: sialagogos sistémicos

Os dois medicamentos disponíveis para alívio sintomático e que são prescritos correspondem à pilocarpina e à cevimelina. Ambos os fármacos, por serem agonistas muscarínicos, aumentam a produção de secreções nas glândulas e aumentam a constrição do músculo liso do trato urinário e gastrointestinal ^(1, 5, 10).

Os resultados obtidos com o uso destes estimulantes farmacológicos ainda são heterogéneos. É reconhecido que a toma, por exemplo, de pilocarpina para tratamento da xerostomia originada

pela Síndrome de Sjögren ou resultante de tratamento com radiação é muito eficaz, no entanto, trata-se apenas de uma pequena percentagem da população afetada por esta condição ⁽³⁾.

A pilocarpina é um agente parassimpaticomimético, com atividade muscarínica nos recetores M3 e M1 das glândulas exócrinas. Os seus efeitos exigem um tecido glandular funcional, o que é frequente em pacientes com xerostomia iatrogénica ^(1, 5). A sua posologia baseia-se na administração de 1 comprimido de 5 a 10 mg três a quatro vezes por dia, podendo ser considerada uma dose máxima de 30 mg por dia em indivíduos sem resposta desejável. O abandono da medicação deve ser feito se em 3 meses não houver melhorias sintomáticas ^(1, 6, 13). A cevimelina é um análogo de quinuclidina com um efeito terapêutico semelhante à pilocarpina, apresentando efeitos terapêuticos por interação de maior afinidade com recetores M3 ^(1, 5).

Ambos os medicamentos devem ser recomendados pelo médico de forma muito minuciosa, uma vez que apresentam efeitos adversos colinérgicos tais como a sudção, arrepios, edema e rubor, náuseas e vômitos, diarreias, broncoconstrição, bradicardia, hipotensão, entre outros. A dose selecionada deve ser, por isso, a mais baixa com eficácia ⁽⁵⁾. Ambos são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade aos fármacos, com glaucoma de ângulo fechado ou com irite aguda, asma não controlada ou outras doenças cardiovasculares ou renais não controladas. A toma simultânea com bloqueadores β -adrenérgicos deve ser feita com precaução, assim como com outros fármacos parassimpaticomiméticos, por possibilidade de haver efeitos farmacológicos aditivos ^(1, 5, 10, 13).

Comparando os dois compostos, vários estudos revelaram que tanto a pilocarpina como a cevimelina têm efeitos semelhantes para tratamento da xerostomia resultante da hipossalivação, aumentando o fluxo salivar e aliviando os sintomas. No entanto, a pilocarpina é uma medicação mais antiga, melhor estudada, com a eficácia extremamente bem comprovada ⁽¹⁴⁾, sendo este o fármaco disponível em Portugal ⁽¹⁰⁾. No entanto, alguns estudos também evidenciam a hipótese de uma possível vantagem da cevimelina, sendo um fármaco mais específico, apresentar menos efeitos adversos como o aparecimento de rubor. Parece, no entanto, apresentar mais efeitos gastrointestinais ^(1, 5, 14). Mais ensaios clínicos aleatórios para determinar a semelhança na eficácia e segurança de ambos os fármacos parecem ser importantes, apesar de até ao momento serem ambos comparáveis ^(3, 5, 14). Ademais, estudos envolvendo novas formas de administração destes fármacos colinérgicos, como formas mucoadesivas, também podem ganhar relevância numa tentativa de minimização de efeitos secundários ⁽³⁾.

A dosagem do tratamento deve ser aumentada de uma forma mais gradual aquando o início do tratamento, para prevenir efeitos secundários súbditos, como a sudorese. Dispepsia e inchaço gastrointestinal são efeitos adversos evitáveis se se recomendar a toma destes agentes colinérgicos com as refeições ⁽⁵⁾.

Conclusão

Considerando a crescente prevalência da xerostomia na população mundial, em especial dos países caracterizados por uma esperança média de vida elevada, torna-se notório o desgaste físico e psicológico que esta condição provoca nos indivíduos. A primeira fase caracteriza-se por um impacto mais notório a nível da saúde oral, ocorrendo tendencialmente um agravamento com aparecimento de outro tipo de sintomas ou doenças, como a maior incidência de cáries, dificuldades em engolir e halitose, o que contribui globalmente não só para a malnutrição geral do indivíduo e o aumento da sua vulnerabilidade, como também para a exaustão emocional e isolamento social ^(1, 2).

Às luzes deste cenário atual, justifica-se a necessidade de sensibilizar os responsáveis para a manutenção do bem-estar da população e a importância de uma pesquisa mais rotineira destas queixas, além de se procurar minimizar o recurso à polimedicação caso existam abordagens alternativas a adotar para resolver as condições dos doentes e incentivar o contacto entre os vários profissionais de saúde para a toma de decisões⁽²⁾. Atendendo à multidimensionalidade desta condição, os profissionais de saúde devem proceder a um diagnóstico adequado e adotar medidas interdisciplinares para gerir da melhor forma a xerostomia, minimizando o agravamento dos estados de saúde ou, se possível, procurar tratar a causa desencadeadora da secura bucal ⁽²⁾. Aliado a isto, o ensino da população sobre esta temática deve ser promovido de modo a acelerar o processo de intervenção e minimizar o impacto pessoal, social e económico ⁽²⁾.

O investimento em estudos para avaliar a eficácia dos tratamentos disponíveis no mercado ou para expandir o leque de opções disponíveis é também necessário ⁽²⁾. A nível de alívio sintomático, os agentes disponíveis para venda livre não têm eficácia suportada pela literatura, enquanto que a terapia farmacológica está limitada a duas opções (ou uma, consoante o país), com efeitos adversos e de indicações limitadas a certos grupos com xerostomia ⁽⁵⁾.

Referências bibliográficas

1. Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs & Aging*. 2018; 35(10):877-85.
2. Thomson WM, Smith MB, Ferguson CA, Moses G. The Challenge of Medication-Induced Dry Mouth in Residential Aged Care. *Pharmacy*. 2021; 9(4):162.
3. Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Manioudaki A-E, Pouloupoulos AK, Tsalikis L, Assimopoulou AN, et al. A Review on Xerostomia and Its Various Management Strategies: The Role of Advanced Polymeric Materials in the Treatment Approaches. *Polymers*. 2022; 14(5):850.
4. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *Journal of Dental Research*. 2021; 100(11):1201-9.
5. Donaldson, M., Goodchild, J. A Systematic Approach to Xerostomia Diagnosis and Management. *Compend Contin Educ Dent*. 2018; 39(5):1-9;
6. Escobar A, P. Aitken-Saavedra J. Xerostomia: An Update of Causes and Treatments. [Online] *Salivary Glands - New Approaches in Diagnostics and Treatment* (2019). IntechOpen; 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72307>
7. Talha B, Swarnkar SA. Xerostomia. *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2024. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>
8. Bencharit S, Ito K, Izumi N, Funayama S, Nohno K, Katsura K, et al. Characteristics of medication-induced xerostomia and effect of treatment. *Plos One*. 2023; 18(1): e0280224..
9. Ordem dos Farmacêuticos. Orientações para a Revisão da Medicação. 2021. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/orm_of.pdf [Acedido a 16 de julho de 2024].
10. Instituto Português de Reumatologia. Tratamento e Conselhos: Abordagens da Xerostomia. 2013. [Online] Disponível em: <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=197> [Acedido a 07 de junho de 2024].
11. Villa A, Connell C, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014; 11:45-51
12. Drugbank Online. Physostigmine. 2024. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00981> [Acedido a 16 de julho de 2024].
13. Merus Labs Luxco II S.à.R.L. Salagen 5 mg comprimidos revestidos com película: resumo das características do medicamento (aprovado em 19-07-2023 pelo INFARMED). Luxemburgo: Merus Labs Luxco II S.à.R.L; 2023.
14. Farag AM, Holliday C, Cimmino J, Roomian T, Papas A. Comparing the effectiveness and adverse effects of pilocarpine and cevimeline in patients with hyposalivation. *Oral Diseases*. 2019; 25(8):1937-44.

Anexo V – Tabelas resumo da informação principal dos ensaios clínicos de fase II e III da combinação naltrexona/bupropiom

Na tabela 1, estão expostos de forma resumida a duração, o número de participantes dos dois ensaios de fase II e os grupos de tratamento criados. Expõe também os valores percentuais de perda de peso corporal, um dos principais *endpoints* determinados, bem como outros efeitos investigados ao longo do estudo.

Tabela 1 - Resumo da informação relativa aos ensaios clínicos de fase II da combinação de naltrexona/bupropiom. Adaptado de (1-4).

Ensaios clínicos de fase II	Primeiro estudo (2004)	Segundo estudo (2005)
Número de participantes	238	419
Grupos de tratamento	1) naltrexona/bupropiom (50mg/300 mg diários) 2) naltrexona (50 mg diários)/placebo 3) bupropiom (300 mg diários)/placebo 4) placebo/placebo	1) naltrexona/bupropiom (16mg/400 mg diários) 2) naltrexona/bupropiom (32mg/400 mg diários) 3) naltrexona/bupropiom (48mg/400 mg diários) 4) naltrexona (48 mg diários) 5) bupropiom (400 mg diários) 6) Placebo
Duração do estudo	24 semanas	48 semanas
Percentagem do peso corporal perdida	Às 16 semanas: - Grupo 1: 4,0% - Grupo 2: 2,0% - Grupo 3: 3,6% - Grupo 4: 1,0% Às 24 semanas: - Grupo 1: 5,2% - Grupo 3: 4,0%	Às 24 semanas: - Grupo 1: 5,4% - Grupo 2: 5,4% - Grupo 3: 4,3% - Grupo 4: 1,2% - Grupo 5: 2,7% - Grupo 6: 0,8% Às 48 semanas: - Grupo 1: 5,5% - Grupo 2: 6,6% - Grupo 3: 5,0% - Grupo 5: 2,7%
Outros <i>endpoints</i> determinados	Proporção de indivíduos com perda de peso $\geq 5\%$ às 16 e 24 semanas; Proporção de indivíduos com perda de peso $\geq 10\%$ às 16 e 24 semanas; Marcadores de risco cardiometabólico; Efeitos adversos.	Proporção de indivíduos com perda de peso $\geq 5\%$ às 24 e 48 semanas; Proporção de indivíduos com perda de peso $\geq 10\%$ às 24 e 48 semanas; Marcadores de risco cardiometabólico; Efeitos adversos.

Nas tabelas 2 e 3, estão expostos resumidamente o número de participantes e critérios de seleção, a duração do tratamento, os grupos criados e os *endpoints* determinados nos ensaios clínicos de fase III. Foram expostos os resultados favoráveis da combinação naltrexona/bupropiom na perda de peso, nos marcadores associados ao fator de risco cardiovascular, e na avaliação do impacto desta combinação medicamentosa na qualidade de vida e no comportamento alimentar.

Tabela 2 - Resumo da informação relativa aos dois primeiros ensaios clínicos de fase III da combinação de naltrexona/bupropiom. Adaptado de (5-9).

Ensaio clínico de fase III	<i>Contrave Obesity Research I (COR-I)</i>	<i>Contrave Obesity Research II (COR-II)</i>
Número de participantes	1742	1496
Critérios de seleção dos participantes	Idades entre 18 e 65 IMC entre 30-45 kg/m ² ou IMC entre 27-45 kg/m ² com dislipidemia ou hipertensão controladas.	Idades entre 18 e 65 IMC entre 30-45 kg/m ² ou IMC entre 27-45 kg/m ² com dislipidemia ou hipertensão controladas.
Grupos de tratamento	1) NB16 naltrexona/bupropiom (16mg/360mg diários) 2) NB32 naltrexona/bupropiom (32mg/360mg diários) 3) Placebo	1) NB32 naltrexona/bupropiom (32mg/360mg diários) 2) Placebo.
Duração do estudo	56 semanas	
Endpoints	Variação de peso corporal (%) e proporção de indivíduos com perda de peso ≥ 5%, ≥ 10% ou 15%; Perímetro abdominal; Proteína C reativa de alta sensibilidade; Colesterol ligado à lipoproteína de elevada densidade, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos; Insulina, glicose e <i>Homeostatic model assessment for insulin resistance</i> (HOMA-IR); Pressão arterial sistólica e diastólica; Impacto da obesidade na qualidade de vida, controlo alimentar e sintomas depressivos (questionários) Reporte dos efeitos adversos.	
Percentagem do peso corporal perdida	- NB16: 5,0% - NB32: 6,1% - Placebo: 1,3%	- NB32: 6,4% - Placebo: 1,2%
Proporção de indivíduos com perda de peso ≥ 5%	- NB16: 39% - NB32: 48% - Placebo: 17%	- NB32: 50,5% - Placebo: 17,1%
Marcadores de risco cardiometabólico (como o perímetro abdominal, perfil lipídico, proteína C reativa, pressão arterial, controlo glicémico)	A melhoria dos marcadores de risco cardiometabólicos foram observados em ambos os grupos com tratamento naltrexona/bupropiom. Resultados mais significativos foram observados para o grupo NB32. Observou-se: - Redução do perímetro abdominal; - Melhoria do perfil lipídico: aumento do colesterol ligado à lipoproteína de elevada densidade e redução dos níveis de triglicerídeos; - Redução dos níveis de proteína C reativa - Melhoria da sensibilidade à insulina.	A melhoria dos marcadores de risco cardiometabólicos foram observados para o grupo NB32 comparativamente com o placebo. Observou-se: - Redução do perímetro abdominal; - Melhoria do perfil lipídico: aumento do colesterol ligado à lipoproteína de elevada densidade e redução dos níveis de triglicerídeos; - Redução dos níveis de proteína C reativa - Melhoria da sensibilidade à insulina;
Outros	NB32 e NB16 obtiveram um melhor controlo alimentar e redução dos desejos por alimentos calóricos. NB16 e NB32 mostraram uma melhoria da qualidade de vida através do aumento da autoestima e da função física.	NB32 obtiveram um melhor controlo alimentar e redução dos desejos por alimentos calóricos.

Tabela 3 - Resumo da informação relativa aos dois últimos ensaios clínicos de fase III da combinação de naltrexona/bupropiom. Adaptado de (5-7, 10, 11).

Ensaio clínico de fase III	<i>Contrave Obesity Research – Behavior Modification (COR-BMOD)</i>	<i>Contrave Obesity Research-Diabetes (COR-D)</i>
Número de participantes	793	505
Crítérios de seleção dos participantes	Idades entre 18 e 65 IMC entre 30-45 kg/m ² ou IMC entre 27-45 kg/m ² com dislipidemia ou hipertensão controladas.	Idades entre 18 e 70 IMC entre 30-45 kg/m ² ou IMC entre 27-45 kg/m ² com diabetes mellitus do tipo 2. Hemoglobina glicada (HbA1c) entre 7% e 10% Glicose em jejum inferior a 270 mg/dL Não tomavam medicação ou tomavam antidiabéticos orais por mais de 3 meses antes da randomização.
Grupos de tratamento	1) NB32 naltrexona/bupropiom (32mg/360mg diários) 2) Placebo Ambos os grupos foram sujeitos a um programa de terapia comportamental intensiva (BMOD).	1) NB32 naltrexona/bupropiom (32mg/360mg diários) 2) Placebo
Duração do estudo	56 semanas	
Endpoints	Variação de peso corporal (%) e proporção de indivíduos com perda de peso ≥ 5%, ≥ 10% ou 15%; Perímetro abdominal; Proteína C reativa de alta sensibilidade; Colesterol ligado à lipoproteína de elevada densidade, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos; Insulina, glicose e <i>Homeostatic model assessment for insulin resistance</i> (HOMA-IR); Pressão arterial sistólica e diastólica; Impacto da obesidade na qualidade de vida, controlo alimentar e sintomas depressivos (questionários) Reporte dos efeitos adversos.	Variação de peso corporal (%) e proporção de indivíduos com perda de peso ≥ 5% ou ≥ 10%; Perímetro abdominal; Proteína C reativa de alta sensibilidade; Colesterol ligado à lipoproteína de elevada densidade, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos; Insulina, glicose e <i>Homeostatic model assessment for insulin resistance</i> (HOMA-IR); HbA1c e proporção de indivíduos que atingiram valores de HbA1c < 7% ou <6,5%. Pressão arterial sistólica e diastólica; Avaliação do sintomas depressivos (questionário) Reporte dos efeitos adversos.
Percentagem do peso corporal perdida	- NB32 + BMOD: 9,3% - Placebo + BMOD: 5,1	- NB32: 5,0% - Placebo: 1,8%
Proporção de indivíduos com perda de peso ≥ 5%	- NB32: 66,4% - Placebo + BMOD: 42,5%	- NB32: 44,5% - Placebo: 18,9%
Marcadores de risco cardiometabólico (como o perímetro abdominal, perfil lipídico, proteína C reativa, pressão arterial, controlo glicémico)	Para o grupo NB32 + BMOD observou-se: - Redução do perímetro abdominal; - Melhoria do perfil lipídico: aumento do colesterol ligado à lipoproteína de elevada densidade, redução do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade e redução dos níveis de triglicerídeos; - Melhoria da sensibilidade à insulina. O perímetro abdominal e o valor de HOMA-IR apresentaram uma redução maior do que a observada nos ensaios COR-I e COR-II.	Para o grupo NB32 observou-se: - Redução do perímetro abdominal; - Melhoria do perfil lipídico: aumento do colesterol ligado à lipoproteína de elevada densidade e redução dos níveis de triglicerídeos; - Melhoria da sensibilidade à insulina. - Diminuição da HbA1c: - NB32: 0,6% - Placebo: 0,1% 44,1% dos indivíduos do grupo NB32 apresentaram níveis de HbA1c <7% (vs 26,3 do placebo)
Outros	NB32+BMOD obtiveram um melhor controlo alimentar e redução dos desejos por alimentos calóricos. Também mostraram uma melhoria da qualidade de vida através do aumento da autoestima e da função física.	

Referências bibliográficas

1. Saunders KH, Igel LI, Aronne LJ. An update on naltrexone/bupropion extended-release in the treatment of obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016; 17(16):2235-42.
2. Caixas A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014; 8:1419-27.
3. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*. 2014; 84:1-11.
4. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, et al. Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*. 2012; 17(1):30-5.
5. Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO). Tratamento não cirúrgico da Obesidade do Adulto, 2018. [Online] Disponível em: https://www.speo-obesidade.pt/wp-content/uploads/2020/06/Ap_Livro-SPEO_v7-.pdf [Acedido a 22 de julho 2024].
6. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020; 44(6):802-18.
7. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *eClinicalMedicine*. 2023; 58:101882.
8. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9741):595-605.
9. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(5):935-43.
10. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(1):110-20.
11. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4022-9



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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