



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruno Jorge Teixeira da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Papel Terapêutico dos Canabinóides no Tratamento da Dor crónica e restante Sintomatologia associada à Fibromialgia” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Sousa, do Dr. Nuno Monteiro Rodrigues e da Professora Doutora Maria de Graça Ribeiro Campos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruno Jorge Teixeira da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Papel Terapêutico dos Canabinóides no Tratamento da Dor crónica e restante Sintomatologia associada à Fibromialgia” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Sousa, do Dr. Nuno Monteiro Rodrigues e da Professora Doutora Maria de Graça Ribeiro Campos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Bruno Jorge Teixeira da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016230055, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Papel Terapêutico dos Canabinóides no Tratamento da Dor crónica e restante Sintomatologia associada à Fibromialgia” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de outubro de 2021.

Bruno Jorge Teixeira da Silva

(Bruno Jorge Teixeira da Silva)

Agradecimentos

Aos meus Pais e Irmã,

Pelas palavras de consolo nas horas mais difíceis, pelo trabalho e sacrifício diário e por nunca me deixarem desistir, mesmo sendo a opção mais fácil. Serão sempre o ponto basilar da minha vida e, apesar de raramente o demonstrar, tenho-vos como o melhor exemplo de resiliência e força de quem trabalhou anos a fio para dar o melhor de si aos seus filhos. A ti, Mana, és a melhor ouvinte e um bom refúgio. Obrigado.

Aos amigos, em especial aos Cabides, Bengalas, Mexericos, Família de Praxe e Bandeiros,

Foram a base deste percurso, os mais disfuncionais, mas os essenciais pelos eternos conselhos, pelas palavras verdadeiras, pelas noites incríveis e por marcarem estes verdes anos. Estes 5 anos foram só o começo de uma longa vida com vocês. Levo-vos para sempre.

Ao NEF/AAC,

Por me mostrar que a Casa é maior que todos nós. Pelos ensinamentos, pelas pessoas, por testar os meus limites, por trabalhar o meu lado associativo e por me tornar em algo que nunca pensei existir em mim. Contigo fui diferente, disruptivo, lutador pelos interesses dos estudantes e, acima de tudo, amigo. Ao Quarentena, por serem a companhia diária de um ano tão diferente como este, não sei como vos agradecer. Juro, não sei mesmo.

À Imperial TAFFUC,

Pelas amizades eternas, pelos momentos de diversão e pelo refúgio musical.

À Equipa da Farmácia Gaspar,

Não tenho palavras para descrever o quanto importante foram neste percurso. Foram as mães nas 12 h diárias infindáveis do meu estágio. Devo-vos tudo e petiscos diários.

Ao Nuno, à Isabel e a toda a Equipa da Bluepharma Genéricos,

Pelos conselhos sábios e pela oportunidade dada. Só agora começamos a construir o futuro.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,

Por ter sido a segunda casa, pela excelência dos Professores e do ensino e pelo crescimento pessoal e profissional. Aos Não Docentes, pela dedicação e apoio. À Professora Doutora Maria de Graça Campos, em particular, pela compreensão, carinho e orientação, um agradecimento não reconhece o quanto estou grato.

Por fim,

A ti, Coimbra,

Apesar de te conhecer desde sempre, fizeste-me perceber que de ti, conhecia pouco ou nada. Recebeste-me de braços abertos e, independentemente dos meus medos, conseguiste que crescesse contigo. A velha Universidade, a história, a tradição que carregas farão sempre a diferença em qualquer estudante que contigo esteja. De ti, nunca me despedirei, porque sei que nunca te vou abandonar. E, por ti, sempre lutarei, porque mereces o reconhecimento de seres o melhor de todos nós.

"At some point, we all have to choose between what the world wants you to be, and who you are."

Índice

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Farmácia Gaspar	11
3. Análise SWOT	12
3.1. <i>Strengths</i> (Forças)	12
3.1.1. Equipa Técnica e Autonomia do Estagiário	12
3.1.2. Horário de Funcionamento Alargado	13
3.1.3. Serviços Farmacêuticos	13
3.1.4. Gestão de <i>Backoffice</i>	14
3.1.5. Tipologia do Utente Atendimento e Aconselhamento Diferenciado	14
3.1.6. Atendimento Telefónico e Entregas ao Domicílio	15
3.2. <i>Weaknesses</i> (Fraquezas)	16
3.2.1. Elevado Número de Estagiários	16
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades)	16
3.3.1. Novo módulo de Atendimento	16
3.3.2. Medicação Hospitalar	17
3.3.3. Aprendizagem Contínua	17
3.3.4. Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) para o SARS-CoV-2	18
3.3.5. Serviço Permanente	18
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças)	19
3.4.1. Ausência de Estacionamento	19
3.4.2. Medicamentos Esgotados Rateados	19
4. Casos Práticos	20
5. Conclusão	21
6. Referências Bibliográficas	22
Anexos	23

PARTE II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Siglas e Abreviaturas	25
1. Introdução	26
2. Bluepharma	27
2.1. Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	27
3. Análise SWOT	28
3.1. <i>Strengths</i> (Forças)	28
3.1.1. Equipa da BLGN	28

3.1.2.	Autonomia do Estagiário.....	28
3.1.3.	Suporte Documental Oficial.....	29
3.1.4.	Plano de Estágio em Direção Técnica.....	29
3.1.5.	Metodologia <i>Kaizen</i>	30
3.2.	<i>Weaknesses</i> (Fraquezas).....	31
3.2.1.	Duração do Estágio.....	31
3.3.	<i>Opportunities</i> (Oportunidades)	31
3.3.1.	Ferramentas de Trabalho.....	31
3.3.2.	Conhecimento e Contacto com um Setor Atrativo	32
3.3.3.	Multidisciplinariedade da Equipa.....	32
3.4.	<i>Threats</i> (Ameaças)	33
3.4.1.	Plano Curricular do MICF	33
4.	Conclusão	34
5.	Bibliografia.....	35

PARTE III – Monografia "Avaliação do Papel Terapêutico dos Canabinóides no Tratamento da Dor crónica e restante Sintomatologia associada à Fibromialgia"

Lista de Abreviaturas	37
Resumo	40
Abstract	41
1. Introdução	42
2. Fibromialgia.....	44
2.1. Prevalência.....	44
2.2. Fisiopatologia da Dor	44
2.3. Etiologia e Fisiopatologia da Fibromialgia	45
2.3.1. Sensibilização Central e Periférica – Via nociceptiva.....	46
2.3.2. Aumento dos Neurotransmissores Excitatórios e Diminuição dos Neurotransmissores Inibitórios.....	47
2.3.3. Mediadores Inflamatórios e Imunidade.....	49
2.3.4. Desregulação da Dopamina.....	50
2.3.5. Variações Genéticas associadas à Dor Crónica.....	50
2.3.5.1. Base Molecular e Genética envolvida na Perceção do Calor, Frio e da Força Mecânica.....	51
2.3.6. Fatores Endócrinos	54
2.3.7. Fatores Psicopatológicos, <i>Stress</i> e Distúrbios do Sono.....	55
2.4. Diagnóstico.....	57
3. Terapêuticas Existentes para a Fibromialgia	59
3.1. Terapêutica Não Farmacológica.....	59

3.2. Terapêutica Farmacológica	60
3.2.1. Convencional.....	60
3.2.2. Novas Abordagens Terapêuticas: Caso Específico dos Canabinóides	61
3.2.2.1. Conceitos Gerais sobre os Canabinóides e sua Aplicação Terapêutica ..	61
3.2.2.2. Sistema Endocanabinóide e a sua Ligação aos Fitocanabinóides e à Dor	64
3.2.2.3. Aplicação dos Canabinóides no Tratamento da Dor Crónica associada à Fibromialgia	65
3.2.2.4. Efeitos Secundários	68
4. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	70
5. Referências Bibliográficas	71
Anexos	77

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Gaspar, Coimbra

Lista de Siglas e Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
ARSC	Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.
COVID-19	Infeção por Coronavírus, do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FG	Farmácia Gaspar
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PSBE	Produtos de Saúde e Bem Estar
PTS	Programa de Troca de Seringas
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SPMS, EPE	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SWOT	do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
TRAg	Testes Rápidos de Antigénio
USF	Unidade de Saúde Familiar
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

I. Introdução

Enquanto futuros profissionais de saúde e agentes promotores da saúde pública, o papel do farmacêutico comunitário ganha substancialmente maior destaque, não só por garantir um acompanhamento mais próximo e personalizado ao utente, como também pela promoção do uso racional do medicamento. No entanto, o trabalho construído na edificação desta profissão e a confiança no farmacêutico sofreram grandes oscilações nos últimos tempos.

A crescente desinformação aliada à venda de medicamentos em locais de venda fora das farmácias, fez-nos caminhar no sentido da descredibilização da profissão, promovendo a automedicação e o uso irresponsável do medicamento. Nestas circunstâncias, o desafio é, indubitavelmente, complexo. É imperativo reafirmarmos a nossa posição e a confiança do utente, enquanto especialistas do medicamento, mas também, reunirmos, continuamente, esforços para combater esta problemática duradoura que acompanha a nossa profissão.

A complexidade e a multiplicidade de valências que o Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) garante aos seus estudantes, permite que estes prossigam um vasto número de caminhos profissionais, onde podem exercer o ato da sua profissão, nas mais variadas fases do circuito do medicamento.

Inserido no Plano Curricular, existe, no último semestre do 5ºano, a obrigatoriedade de os estudantes realizarem Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, dando cumprimento à Diretiva 2013/55/EU, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013, por forma a aplicarem e consolidarem os conhecimentos adquiridos durante o contexto escolar, mas também perceber a importância e a responsabilidade do farmacêutico na prestação de cuidados de saúde.¹

Neste seguimento, tive a oportunidade de estagiar na Farmácia Gaspar, no período correspondente entre o início do mês de janeiro e o fim do mês de abril de 2021, perfazendo um total de quatro meses. Na análise SWOT seguinte, darei destaque aos aspetos que considere mais importantes na passagem pela Farmácia Comunitária e que, seguramente, fizeram de mim uma pessoa melhor, mais competente e humana, com vontade de me afirmar como um dos rostos que quer lutar pelo bom rumo da profissão farmacêutica.

2. Farmácia Gaspar

A Farmácia Gaspar, doravante designada FG, encontra-se no n.º 102 da Rua Carlos Seixas em Coimbra. Num contexto geográfico, a FG insere-se entre várias zonas residenciais, nomeadamente o Bairro Norton de Matos e o Vale das Flores, localiza-se perto de grandes superfícies comerciais, particularmente o Centro Comercial Alma Shopping e o Centro Comercial Coimbra Shopping, bem como está inserida perto da Unidade de Saúde Familiar (USF) Briosa e USF Norton de Matos e o Instituto Superior de Engenharia de Coimbra. Neste sentido, é evidente a sua localização nobre e centralizada numa zona bastante habitacional da cidade de Coimbra. No que concerne ao seu horário de funcionamento, a FG funciona desde as 8:30h às 20:30h, de segunda-feira a sábado e executa o serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC). Adicionalmente, a FG integra a rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), trabalhando com o Sifarma 2000[®] e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®]. Ainda, usufrui das vantagens do Cartão Saúde.

A equipa da FG é constituída pela Dra. Ana Filipa Couto, Diretora Técnica e Proprietária, pela Dra. Sara Couto, Gestora e Proprietária, pelas Dra. Ana Sofia Sousa e Dra. Paula Soares, Farmacêuticas Adjuntas e pela Dra. Ana Rita Rodrigues, Farmacêutica. Adicionalmente, a equipa incluía a Estagiária do MICEF Helena Costa, a Estagiária Técnica de Farmácia Sara Umbelino e o Estagiário Técnico Pedro Ribeiro. Apesar de ter sido acompanhado pela equipa toda no decorrer do meu Estágio Curricular, a tutora responsável pela minha formação foi a Dra. Ana Sofia Sousa.

Relativamente às instalações, a FG cumpre os requisitos descritos no artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, nomeadamente a sala de atendimento ao público com 3 balcões individualizados, local de receção e gestão de encomendas, local de armazenamento dos medicamentos, gabinetes da Direção Técnica e de atendimento personalizado ao utente, laboratório, instalações sanitárias, copa e uma zona de arrumos.² Durante o período de estágio, foram realizadas algumas melhorias no *front-office* da farmácia, pela introdução de duas gôndolas, por forma a garantir uma arrumação e disposição mais apelativa dos produtos aos utentes.

Entre os seus fornecedores habituais constam a Alliance Healthcare e a Empifarma, com duas entregas diárias, e a Plural+Udifar. Para além destes, a FG recebe, pontualmente, produtos provenientes diretamente de alguns laboratórios e ainda produtos dermocosméticos, veterinários e material de ortótese de outros fornecedores.

3. Análise SWOT

O presente relatório apresenta uma análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) que reflete uma perspetiva pessoal dos aspetos que considere mais fortes e fracos, bem como das oportunidades fornecidas e as ameaças sentidas até ao término do meu Estágio Curricular na Farmácia Gaspar.

3.1. Strengths (Forças)

3.1.1. Equipa Técnica e Autonomia do Estagiário

A Equipa da Farmácia Gaspar é composta por uma equipa jovem, dinâmica e focada em obter resultados. A exigência aliada a uma atitude de proatividade distingue, sem sombra de dúvida, a grande capacidade de a equipa resolver em tempo útil os diversos desafios que surgem diariamente no decorrer do dia de trabalho. Com a premissa de facilitar o trabalho do outro, reconheço em todas as colaboradoras uma capacidade de entreatajuda inigualável, ajudando sempre que possível todos os membros que apresentem dificuldades na execução de determinadas tarefas. Adicionalmente, a posição da Diretora Técnica é fulcral para o sucesso de qualquer farmácia, e a FG não é exceção. A capacidade que identifiquei na Dra. Ana Filipa Couto de estimular todos os membros a serem ativos nas suas funções, impondo uma atitude crítica e de empenho e estabelecendo padrões elevados de rigor e profissionalismo, diferencia o atendimento e a posição da FG junto dos seus utentes. Consequentemente, é garantido um serviço exemplar e um atendimento diferenciado e próximo, aumentando o número de utentes fidelizados da farmácia.

Face a todas as características susoditas, foi-me imposto desde o início do meu estágio um comportamento excelente nas diversas tarefas que me foram alocadas. Acredito que a exigência fomentada foi fundamental para ser exímio nas funções desempenhadas, bem como ganhar autonomia e a confiança da equipa necessária à resolução dos problemas. De forma adicional, não posso deixar de destacar o plano de estágio bem estruturado e sequencial, garantindo uma progressão gradual dos seus estagiários e a total disponibilidade de todas as colaboradoras, por me auxiliarem nos meus erros, motivarem-me a aprender com eles e por me fazerem sentir parte integrante da equipa durante todo o estágio. A equipa da FG foi determinante para o meu desempenho enquanto futuro farmacêutico, na medida em que, foram as profissionais que me deram a maior das aprendizagens que tive nos últimos tempos, tanto pessoal como profissionalmente.

3.1.2. Horário de Funcionamento Alargado

Como referido anteriormente, a FG trabalha de segunda-feira a sábado, no horário das 8:30h às 20:30h e realiza os serviços permanentes definidos pela ARSC. Desta forma, a FG garante um horário laboral cómodo e abrangente, suprimindo as necessidades a um maior número de utentes. A possibilidade de estar aberta aos sábados permitiu que encontrasse situações ímpares dos dias úteis, potenciando o desenvolvimento de novas capacidades de aconselhamento. Nos dias úteis, era notório que os utentes que mais procuravam a farmácia eram idosos polimedicados que pretendiam a sua medicação crónica. Assim, concluo que foi uma mais-valia na minha experiência profissional ter realizado a totalidade do horário de trabalho, dado que tive oportunidade de praticar um aconselhamento personalizado a cada utente e desenvolvi outras valências científicas e comunicativas, com utentes distintos do que encontrava habitualmente durante a semana, nomeadamente utentes de passagem, estrangeiros, em episódios de urgência, entre outros.

3.1.3. Serviços Farmacêuticos

A FG dispõe de um conjunto de serviços farmacêuticos que podem ser prestados aos seus utentes para promoção de saúde e bem-estar. Dentro desse conjunto realço a medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente o colesterol total, os triglicérides e a glicémia, a pressão arterial, a preparação de medicamentos manipulados, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), a administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV). Do mesmo modo, garante consultas de podologia, consultas de nutrição proporcionadas pela Dieta *EasySlim*[®], entrega de medicamentos ao domicílio, Testes Rápidos de Antigénio (TRAg) para o SARS-CoV-2 e participa no Programa de Troca de Seringas (PTS), reimplementado em 2016 nas Farmácias Comunitárias, pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS, EPE).³

Embora não se classifiquem como serviços farmacêuticos, a FG contempla ainda consultas de fisioterapia-osteopatia, consultas de nutrição capilar, promovidas pela *Advancis Capilar 360*[®] e realiza rastreios auditivos em parceria com a *Evollu*[®].

Num contexto distinto, a FG insere-se no Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), gerido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED) com o intuito de recolher de medicamentos e embalagens fora de utilização, “...evitando que estejam "acessíveis" como qualquer outro resíduo urbano, contribuindo para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública.”⁴

Enquanto estagiário tive a oportunidade de observar e executar a maioria destes serviços que, pelo seu contexto diversificado, permitiu-me compreender melhor o papel destes na vida dos utentes, desde a personalização de um aconselhamento mais direcionado e atencioso no gabinete de atendimento ao utente, até à consciencialização da necessidade de reciclar os medicamentos não usados. Em adição e dado que a maioria das farmácias converge nas suas funções, estes serviços são mais uma oportunidade de destaque da qualidade e empenho dos profissionais da FG em fornecer um serviço exemplar e completo.

3.1.4. Gestão de *Backoffice*

Uma gestão adequada das tarefas do *backoffice* é determinante para o sucesso da farmácia, devendo estar intrínseco em todos os colaboradores o dever e o rigor de as executar responsabilmente, uma vez que, um mau desempenho podia condicionar outros processos na farmácia. Assim, pude participar ativamente na receção e conferência de encomendas, bem como no seu arquivo, controlo dos prazos de validade, regularização de notas de devolução com notas de crédito, execução de devoluções aos armazenistas/fornecedores, realização do registo semanal de controlo das condições de humidade e temperatura nas instalações da farmácia e da temperatura do frigorífico, regularização das campanhas ao cliente e posterior envio da documentação aos laboratórios e observar o envio da lista da dispensa mensal de medicamentos psicotrópicos para a Autoridade Regulamentar. Neste seguimento, ainda tive a oportunidade de observar o encerramento da faturação no último dia de cada mês, bem como averiguar o receituário com os diversos subsistemas de saúde.

Na minha perspetiva, a envolvimento dada aos estagiários por parte da equipa da FG para conhecer todos estes procedimentos e estar a par da faturação da farmácia, foi um aspeto essencial para aplicar, consolidar e recolher muita informação sobre a organização e gestão de uma farmácia, que é, na sua forma mais simples, um negócio.

3.1.5. Tipologia do Utente | Atendimento e Aconselhamento Diferenciado

A competitividade do mercado farmacêutico exige por parte das Farmácias Comunitárias um esforço redobrado em garantir utentes fidelizados ao seu estabelecimento. A gestão de uma farmácia com um elevado número de utentes fidelizados acaba por ser mais previsível e sólida do que uma em que essa situação não se verifique. Além disso, também a tipologia de produtos vendidos permite prever de forma sustentada os *stocks* necessários e

receitas da farmácia em determinadas categorias de produtos. No contexto da FG, pela abrangência de um grande número de faixas etárias, evidencio um trabalho árduo em garantir o melhor serviço e, conseqüentemente, um número maior de utentes fidelizados. Reconheço que estes veem na FG um local de confiança, capaz de garantir um aconselhamento adequado dos produtos farmacêuticos, por forma a suprimir as suas necessidades. Por outro lado, esta fidelização traz outras vantagens para o utente, na medida em que há um melhor acompanhamento da medicação (adesão à terapêutica) e das possíveis interações medicamentosas que possam surgir fornecendo o melhor estado de saúde possível. Complementarmente, identifico também que, apesar de a farmácia apresentar inúmeros utentes fidelizados, não se fica apenas pela dispensa da medicação necessária. O espírito proativo e de constante superação que impera na equipa, exige que todos os aconselhamentos sejam personalizados, potenciando a diferenciação e eficácia do serviço, através dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) e Produtos de Saúde e Bem Estar (PSBE). Indubitavelmente, este dinamismo constante e desafios colocados foram muito enriquecedores para a minha formação e, naturalmente, são um dos muitos fatores de destaque da FG.

3.1.6. Atendimento Telefónico e Entregas ao Domicílio

Face às constantes mudanças que o mundo vive e existindo cada vez mais variáveis de compra de produtos farmacêuticos fora das farmácias, torna-se fulcral as farmácias criarem novas estratégias para cativarem novos clientes e manterem aqueles que já são fidelizados ao seu estabelecimento. Neste sentido, o atendimento telefónico personalizado e o serviço de entregas ao domicílio de forma gratuita foram dois aspetos que considerei serem muito oportunos na distinção do serviço que a farmácia realiza. Estas estratégias permitiram responder, em tempo útil, às diversas problemáticas colocadas pelos utentes, suprimir as necessidades destes, bem como garantir as melhores condições de saúde e a medicação a todos os doentes que não tinham possibilidade de se deslocar à farmácia. Assim, manteve-se a qualidade do serviço farmacêutico elevada, bem como reestruturou-se a visão da farmácia junto do utente. Adicionalmente e tendo em conta o contexto pandémico, acredito que foi um ponto de destaque, uma vez que garantiu a medicação à maioria dos utentes nas redondezas que não podiam/conseguiam, pelos mais variados motivos (Infeção por SARS-CoV-2, mobilidade reduzida, entre outros), deslocar-se à farmácia para levantar a sua medicação.

Enquanto estagiário, estes dois fatores permitiram que trabalhasse de maneira distinta a comunicação, na medida em que foi crucial para iniciar o contacto com os utentes, sentindo-me gradualmente mais preparado para responder às suas necessidades, com menos receio. Cumulativamente, senti-me com o dever social de garantir a medicação e o melhor serviço a vários doentes nos domicílios realizados.

3.2. Weaknesses (Fraquezas)

3.2.1. Elevado Número de Estagiários

Como descrito na contextualização da FG, o meu estágio foi partilhado com a Estagiária do MICF Helena Costa, a Estagiária Técnica de Farmácia Sara Umbelino e o Estagiário Técnico de Farmácia Pedro Ribeiro. Apesar de não identificar este aspeto como uma barreira à minha formação profissional, considero que a minha aprendizagem se tornava mais pessoal e focada quando detinha uma maior atenção dos meus orientadores. No entanto, acredito que o número elevado de estagiários permitiu uma partilha de experiências maior, bem como exigiu da minha parte uma atenção redobrada nos momentos de aprendizagem. Independentemente deste aspeto, a equipa da FG realizou todos os possíveis para me ajudar em qualquer circunstância, tendo colmatado e justificado quaisquer tópicos que achei dúbios no estágio.

3.3. Opportunities (Oportunidades)

3.3.1. Novo módulo de Atendimento

Ao longo de todo o estágio, trabalhei e realizei a maioria das tarefas com o novo módulo de atendimento do Sifarma[®], desenhado e construído pela Glintt - Global Intelligent Technologies. Este módulo, comparativamente ao Sifarma 2000[®], é muito mais intuitivo e personalizado, facilitando o trabalho do farmacêutico no ato do aconselhamento e dispensa da medicação. Em oposição, existem vários fatores que ainda não estão a funcionar em pleno, pelo que tínhamos de recorrer ao Sifarma 2000[®]. Assim, há necessidade da Glintt realizar alguns *upgrades* ao novo módulo para que este fique totalmente eficaz, interativo e 100% funcional nas farmácias, garantindo o melhor serviço ao utente. Este aspeto foi uma oportunidade, uma vez que, a maioria das farmácias ainda não implementou este programa e pode ser um ponto diferenciador no meu currículo enquanto futuro farmacêutico.

3.3.2. Medicação Hospitalar

Tendo em conta o contexto pandémico vivido desde o ano de 2020, tornou-se necessário que as Farmácias Comunitárias fossem intermediárias na dispensa da medicação hospitalar em regime de ambulatório, por forma a garantir a medicação a todos os doentes que estariam impossibilitados de se dirigir ao hospital, face à infeção pelo Coronavírus (COVID-19), mas também para reduzir o fluxo de doentes desse mesmo local. Nesta conjuntura, a farmácia rececionava a medicação devidamente acondicionada, proveniente do centro hospitalar após consulta farmacêutica com o utente, na quantidade estritamente necessária para um determinado período de tempo de tratamento, sendo obrigatório o utente dirigir-se novamente à farmácia para adquirir a medicação para os períodos subsequentes. A dispensa desta medicação é exclusiva do farmacêutico, sendo que este “... *deve avaliar se o doente relata novos sinais ou sintomas sugestivos de agravamento da doença, interações medicamentosas ou efeitos indesejáveis relacionados com o uso do medicamento, reportando essas informações de imediato aos serviços farmacêuticos hospitalares,*”⁵ em caso afirmativo.

Enquanto estagiário, apenas pude visualizar o processo de receção e dispensa da medicação, no entanto, considero ter sido muito benéfico para a minha aprendizagem conhecer as funcionalidades do Sifarma Clínico. Esta plataforma de gestão clínica da farmácia, permite interligar, de forma bidirecional, a informação clínica e a partilha desta entre as Farmácias e Unidades de Saúde. Adicionalmente, reconheço que seja uma vantagem para com os meus colegas que não tiveram esta oportunidade, uma vez que já estou dotado de conhecimento da sua forma de funcionamento.

3.3.3. Aprendizagem Contínua

Dado que os conhecimentos não são estanques, é de extrema relevância o farmacêutico estar em constante atualização com a informação científica atual, por forma a garantir um aconselhamento mais correto e preciso. Neste seguimento, a equipa da FG marcou várias formações para que todos os colaboradores reunissem informação sobre as indicações e aconselhamento de diversos produtos existentes na farmácia. Assim, pude participar em formações da Mylan[®], sobre produtos com propriedades anti-histamínicas, Pharma Nord[®], particularmente a linha de suplementação da BioActivo[®] e da Advancis Capilar 360[®], sobre produtos de lavagem de cabelo, acondicionadores, loções e tintas de cabelo.

Enquanto estagiário fui sempre incentivado a participar, tendo sido muito vantajoso para a minha formação ter aberto o leque de conhecimento sobre certos produtos e, consequentemente, poder aplicar essa aprendizagem no aconselhamento ao utente.

3.3.4. Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) para o SARS-CoV-2

No contexto da situação epidemiológica provocada pelo novo Coronavírus e com o número de casos a aumentar, houve necessidade de o Ministério da Saúde adotar e implementar novas estratégias por forma a prevenir, conter e mitigar a transmissão do vírus. Neste contexto, surge a Circular Normativa Conjunta do Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), DGS e o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), N.º 006/CD/100.20.200, onde inclui, os farmacêuticos entre os profissionais habilitados para a execução de TRAg para o SARS-CoV-2 em Farmácias Comunitárias. Face a este normativo, tornou-se claro que teria de haver uma readaptação por parte das Farmácias Comunitárias. Neste seguimento, após a receção do Normativo, a FG reuniu os requisitos obrigatórios, tanto da formação específica para a colheita do exsudado do trato respiratório, como da obrigatoriedade da preparação da farmácia para receber estas testagens, para iniciar este serviço público.⁶

Na minha perspetiva, este aspeto foi crucial na minha formação, dado que alarguei e consolidei o conhecimento das técnicas que estavam intrínsecas aos testes realizados, bem como exigiu compreensão e uma capacidade de explicação do funcionamento destes à população. Adicionalmente, permitiu-me, de certa forma, estar na linha da frente contra a pandemia, como também foi uma oportunidade de destaque da farmácia posicionar-se e diferenciar-se junto dos seus utentes.

3.3.5. Serviço Permanente

Durante o estágio tive a oportunidade de participar numa noite de serviço na FG. Neste tempo, a farmácia é procurada essencialmente por dois tipos de utentes, particularmente aqueles que são reencaminhados diretamente dos centros hospitalares, com um diagnóstico já realizado e com a medicação por levantar ou por aqueles que estão com alguma emergência ou com condição de saúde urgente que recorrem à farmácia como primeira instância para procurar uma solução imediata. Face ao supradito, pude compreender melhor a abrangência de serviços prestados pela farmácia, bem como exigiu de mim uma resolução dos problemas rápida e assertiva no tratamento de diversas condições

apresentadas pelos utentes. Para além da dispensa e aconselhamento de medicamentos, tive a oportunidade de preparar formulações necessárias à toma imediata por parte dos doentes, por exemplo, a preparação de Clamoxyl® (antibiótico) suspensão oral, de uso pediátrico.

3.4. Threats (Ameaças)

3.4.1. Ausência de Estacionamento

A ausência de estacionamento nas redondezas da FG foi, seguramente, uma ameaça no decorrer do meu estágio. Ainda que considere ter influenciado pouco o fluxo de utentes na FG, foi notório que estes se dirigiam à farmácia com mais pressa e uma ideia clara do que pretendiam, não estando dispostos a permanecerem muito tempo no estabelecimento e, por isso, com menos tempo para receberem aconselhamento.

No contexto do meu estágio, considero que as pessoas eram menos compreensivas com o tempo de aprendizagem, conduzindo à não consolidação dos conhecimentos. Consequentemente, não havia oportunidade de interação com os utentes da forma necessária para uma correta aprendizagem.

3.4.2. Medicamentos Esgotados | Rateados

Uma realidade que está inerente a qualquer farmácia é os medicamentos esgotados e rateados. Esta problemática torna-se cada vez mais crescente, uma vez que a procura de determinado medicamento aumenta, diariamente, por parte do consumidor e a indústria farmacêutica não consegue garantir, por diversas razões, uma produção adequada e atempada para suprimir a falta de medicação existente. Assim, conduz-se a ruturas de *stock*, de semanas até meses, sem prazo de resolução fixo. Esta indefinição exigiu por parte dos colaboradores da FG um esforço adicional, trabalhando diariamente com os armazenistas preferenciais, laboratórios e, até outras farmácias para garantir a medicação aos doentes.

Enquanto estagiário, foi possível verificar que esta problemática conduzia, muitas vezes, à suspensão da terapêutica por decisão própria dos doentes, levantando novos paradigmas, tais como a falta de adesão à terapêutica. Na minha perspetiva, vários utentes reconheciam que esta falta de medicação era culpa dos estagiários, pela falta de vontade em ceder a medicação tendo sido, por isso, difícil corresponder positivamente a estas situações.

4. Casos Práticos

No contexto do Estágio Curricular deparei-me com várias situações apresentadas pelos utentes, mais particularmente, casos práticos, que exigiram de mim, enquanto estagiário, uma adaptação e transição da realidade teórica conferida pelo MICF ao contexto prático da situação apresentada na FG. Neste sentido, consegui aplicar conhecimentos farmacológicos, mas também trabalhar a comunicação e a forma como realizava o aconselhamento farmacêutico. Assim, realço, no separador Anexos, algumas das questões/problemas colocados pelos utentes e a minha resolução enquanto estagiário farmacêutico.

5. Conclusão

Findadas as 810 horas do Estágio Curricular na Farmácia Gaspar, reconheço que encerrei uma das maiores aprendizagens da minha vida, tanto pessoal como profissionalmente. Não só consegui aplicar e consolidar grande parte dos conhecimentos providenciados pelo Plano de Estudos do MICE, como consegui desenvolver outras competências de carácter científico, mas sobretudo de carácter comunicativo, humano e emocional, que certamente, tornar-me-ão num melhor farmacêutico e profissional.

Retirei vivências absolutamente únicas, momentos, palavras e pessoas excelentes. No fim, levo no coração a grande equipa que marcou este grande passo do meu percurso académico, profissionais competentes da área, dinâmicas e empenhadas em ajudar o próximo. Pelas horas de conversa, pelos ensinamentos permanentes, por terem escutado todas as minhas sugestões, mas especialmente por me deixarem aprender com os meus erros e evoluir com eles. Fizeram parte do meu crescimento pessoal e profissional e, por isso, muito obrigado.

Como iniciei na introdução, o farmacêutico é o especialista do medicamento e, como tal, deve ser reconhecido pelo ato da sua ação e serviço prestado na melhoria das condições de saúde a todos os doentes. As barreiras serão sempre uma constante, contudo, acredito que pelo mundo fora encontrarei lutadores da nossa profissão que nunca desistirão de reafirmar e valorizar a nossa posição junto da sociedade.

O caminho da consciencialização é definitivamente longo e demorado, porém, trabalharemos, permanentemente, na promoção do uso racional do medicamento e garantir o melhor serviço ao doente. Não há hipótese para sermos inertes, não há sequer essa opção. Continuaremos, sempre com o mesmo foco, o utente e, por esse, lutaremos sempre!

6. Referências Bibliográficas

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2013). p. 132–170.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto**. Diário da República, Série I, n.º 168/2007, (2007), p. 6083-6091.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 301-A/2016 de 30 de novembro**. Diário da República, Série I, n.º 230/2016, (2016), p. 4270.
4. VALORMED - **Quem somos**. (2021). [Acedido a 2 de setembro de 2021]. Disponível em <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Saúde regula dispensa de medicamentos hospitalares nas Farmácias Comunitárias**. (2020). [Acedido a 3 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/saude-regula-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-comunitarias/>
6. INFARMED, I.P. - COVID-19 – **Operacionalização da utilização dos Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) - atualização**. Circular Informativa Conjunta. (2020), p. 1–7.

Anexos

Caso Prático 1

Um senhor com 57 anos, dirige-se à farmácia para solicitar algo para o seu ouvido. Quando questionado sobre o que sentia, o senhor afirmou que “*tinha uma ligeira impressão*” e que, por vezes, “*ouvia como se estivesse num fundo do poço*”. Perguntei se tinha dor, tendo o mesmo respondido negativamente. Neste contexto, expliquei-lhe que podia ser uma espécie de “*rolhão de cera*” acumulado, que estaria a obstruir o canal auditivo, sendo que para a sua resolução apresentei-lhe o Doculyse® e o Otoceryl®. Para efeitos imediatos, o Otoceryl® seria mais vantajoso, por ter na sua constituição para-diclorobenzeno, que atua na dissolução rápida da cera. No entanto, a longo prazo, o Doculyse® seria melhor, porque permitiria uma higiene mais adequada do ouvido. O senhor aceitou o conselho e levou os dois produtos.

Caso Prático 2

Uma senhora com 60 anos dirige-se à farmácia porque diz estar obstipada, referindo que “*não ia à casa de banho há alguns dias*”. Para alívio imediato recomendei-lhe um enema, nomeadamente o Microlax® ou Melilax®. Quando questionado sobre qual o melhor, referi que ambos tinham a mesma função de atuar na fase terminal do intestino grosso, na lubrificação das fezes, mas que, o Melilax® seria melhor, uma vez que continha mel na sua composição com propriedades emolientes e seria menos agressivo para o intestino. A longo prazo, referi que ela tinha à disposição laxantes osmóticos e de contacto, sendo que os osmóticos seriam uma opção melhor, por aumentarem o volume das fezes (pela absorção de água) e, essencialmente, por não causarem habituação. A senhora aceitou a recomendação.

Caso Prático 3

Um jovem com 32 anos dirige-se à farmácia para solicitar Cetirizina® 10mg (anti-histamínico), uma vez que estava a chegar “*aquela altura do ano*”, das alergias complicadas. Quando questionado sobre alguma situação alérgica, o jovem referiu que tinha rinite alérgica. Por forma a complementar o efeito do anti-histamínico, recomendei-lhe uma água do mar hipertónica, nomeadamente a Rezimar®, que contém ectoína. Para além da limpeza das mucosas, esta reduz a inflamação das mucosas nasais provocada pelos alergenos, como também tem propriedades descongestionantes. Seria uma vantagem no caso específico do senhor, na medida em que, não só iria prevenir crises e aliviar a sintomatologia associada à rinite alérgica, como também iria fornecer uma sensação de “*descarga*” maior. O senhor aceitou a recomendação e levou os produtos.

Parte II

Relatório de Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.

Lista de Siglas e Abreviaturas

BLGN	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.
BPD	Boas Práticas de Distribuição
CoA	Certificado de Análise
CoC	Certificado de Conformidade
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SOP	do inglês <i>Standard Operating Procedures</i>
SWOT	do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
UC	Unidade Curricular

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece, ao longo dos seus 5 anos, uma ação formativa ímpar a todos os estudantes que iniciem os seus estudos na Faculdade de Farmácia da Universidade Coimbra (FFUC). A sua exigência aliada a um conjunto de Unidades Curriculares abrangentes de todas as áreas das Ciências da Saúde, bem como às mais variadas áreas relacionadas com o circuito do medicamento, torna o Plano Curricular do MICF um projeto completo, vasto e multidisciplinar, capaz de formar profissionais de saúde competentes e exímios no ato da sua profissão, diferenciando-os como especialistas do medicamento.¹ Incontestavelmente, sendo o farmacêutico o agente que reúne mais informação sobre o medicamento e apresentando como premissa basilar a promoção do seu uso racional, torna-se fulcral este estar presente em todas as fases do processamento do mesmo, desde a sua génese (investigação) até ao serviço comunitário e hospitalar (utente), passando pelos ensaios clínicos, produção, controlo e garantia de qualidade, distribuição, etc. Assim, indubitavelmente, identificamos a capacidade do MICF gerar profissionais habilitados na área de farmácia, nas suas mais variadas vertentes e descritas no Ato Farmacêutico, com o princípio fundamental de garantir a maior qualidade, eficácia e segurança no uso do medicamento.

Para além do Estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, a FFUC garante a todos os seus estudantes, através de protocolos com Entidades Externas, a possibilidade de realizarem outros estágios de carácter facultativo noutra área do processamento do medicamento. Esta hipótese é uma mais-valia não só por termos a capacidade de experienciar uma realidade distinta do contexto escolar, como também para complementarmos a nossa formação e sedimentarmos os conhecimentos providos pelo MICF. Adicionalmente, acredito que esta oportunidade confere uma grande vantagem aquando da entrada no mercado de trabalho.

Face ao supradito, após um processo de candidatura e, conseqüente entrevista, tive a oportunidade de estagiar em Direção Técnica na Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A., no período correspondente entre o início do mês de maio e o fim do mês de julho de 2021, perfazendo um total de 3 meses. Durante este período, tive a possibilidade de aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico no MICF, nas mais diversas tarefas fornecidas pela equipa, mas também aprofundar outro tipo de conteúdos.

2. Bluepharma

O Grupo Bluepharma é um grupo disruptivo e inovador pertencente ao setor farmacêutico que conta já com 20 anos de existência, período na qual conseguiu ganhar grande notoriedade no mercado nacional, como nos mais exigentes mercados internacionais. Com olhos no futuro e no crescimento contínuo, o grupo conta já com 20 empresas na sua constituição e delegações em quatro países, nomeadamente em Espanha, Angola, Moçambique e Estados Unidos da América. É sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra, e a sua produção consiste em formas farmacêuticas sólidas orais – comprimidos e cápsulas – como marca própria ou para terceiros, destinadas maioritariamente para exportação. Tal é evidenciado pela exportação, no ano de 2019, de cerca de 88% da sua produção para mais de 40 países.²

A Bluepharma exerce a sua atividade em toda a cadeia de valor do medicamento, no entanto, foca-se essencialmente em três aspetos: na produção, investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos, e da comercialização desses mesmos medicamentos genéricos.²

2.1. Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.

A Bluepharma Genéricos, S.A., doravante designada BLGN, é uma empresa com sede em São Martinho do Bispo, Coimbra e com o respetivo local de distribuição e escritório em Taveiro, Coimbra, que tem como principal função o comércio dos medicamentos, tanto a nível nacional como internacional, particularmente os de marca própria.³

A sua constituição remonta a 2002 e tem como missão a melhoria das condições de acesso à saúde das populações, com produtos farmacêuticos de qualidade a preços competitivos. Seguidamente, no ano de 2003, a BLGN iniciou a sua atividade com quatro medicamentos genéricos, tendo este portfólio aumentado substancialmente ao longo dos anos. Atualmente, a BLGN conta com um portfólio de mais de 100 medicamentos, disponibilizando os seus produtos nas principais áreas terapêuticas de ambulatório.³

Em 2011, iniciou a sua expansão pelo mercado internacional, através das primeiras exportações para o mercado da América do Sul e, em 2012, efetuou parcerias em Angola e Moçambique, BLPH Angola e Bluepharma Moçambique, respetivamente. Já em 2014, a Empresa alcançou um total de 3 milhões de caixas de medicamentos vendidas, tendo sido um marco de extrema importância.³ Atualmente, a BLGN trabalha continuamente para

alcançar novas metas e distinguir-se como uma Empresa com estratégias inovadoras, garantindo valor para os utentes.

3. Análise SWOT

O presente relatório apresenta uma análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) que reflete uma perspetiva pessoal dos aspetos que considere mais fortes e fracos, bem como das oportunidades fornecidas e as ameaças sentidas até ao término do meu Estágio Curricular em Direção Técnica na BLGN.

3.1. Strengths (Forças)

3.1.1. Equipa da BLGN

As equipas que constituem qualquer empresa são a base para o sucesso e o crescimento desta. Assim, reconheço na equipa da BLGN uma capacidade de entreaajuda inigualável, com grandes capacidades de trabalho, focada e empenhada em obter resultados. A facilidade de comunicação aliada a uma disponibilidade total é, sem dúvida, a força motriz desta grande equipa. De forma complementar, é incutido em todas as metas de trabalho o espírito de equipa, fomentado por todos os membros da Equipa, sem exceção. Consequentemente, todos os colaboradores são impulsionados à concretização dos objetivos estipulados nos prazos estabelecidos, garantindo o sucesso para a BLGN, bem como as melhores condições de saúde aos doentes.

Desde o início do meu estágio, senti um ambiente de trabalho excelente por parte de todos os colaboradores, bem como uma abertura total para esclarecer quaisquer dúvidas que surgissem, pelo que considero ter sido um dos pontos mais fortes do meu estágio.

3.1.2. Autonomia do Estagiário

Durante todo o período da minha formação, tive um acompanhamento próximo e uma confiança muito grande, por parte do meu Orientador como da restante equipa, na realização das tarefas que me foram atribuídas.

Considero que esta confiança depositada foi crucial para a minha progressão na BLGN, uma vez que me senti, dia após dia, mais seguro das minhas capacidades, como também pude aplicar com maior facilidade e clareza os conhecimentos dados pela equipa e pela Faculdade. Desta forma, consegui desenvolver várias competências de trabalho, sendo autónomo e criterioso na resolução de problemas, assim como nas tarefas fornecidas.

3.1.3. Suporte Documental Oficial

Um dos aspetos de destaque na Bluepharma reside no facto de existir suporte documental oficial da própria Empresa, ou seja, documentos uniformizados que descrevem o modo de execução de todos os processos existentes, os *Standard Operating Procedures* (SOP). Complementarmente, podemos encontrar o Manual de Qualidade e Instruções de Trabalho, que auxiliam todos os colaboradores na execução das tarefas neles descritos, sendo que devem ser consultadas durante todo o processo de execução da função, por forma a evitar erros e a garantir reprodutibilidade das tarefas. Toda a documentação susodita tem como base as Boas Práticas de Distribuição (BPD) e é essencial para o correto funcionamento da Empresa, sendo que tudo o que está expresso é indispensável e deve ser cumprido exemplarmente.

Os meus primeiros dias de estágio foram, maioritariamente, preenchidos pela leitura das SOP correspondentes à BLGN, o que considero ter sido muito benéfico, no sentido em que me permitiu contextualizar sobre a maioria dos processos existentes no Armazém e na BLGN e o seu modo de realização, como também possibilitou criar um hábito de consulta, em caso de necessidade, para a realização de determinada função. Outro aspeto que considerei importante para a minha formação, foi o facto de me terem pedido para averiguar se toda a documentação estava de acordo com o que estava expresso nas BPD. Assim, tive a oportunidade de dar sugestões, esclarecer as minhas dúvidas e recolher uma abrangência total de conhecimentos sobre as BPD e a sua aplicação nos procedimentos da Empresa.

3.1.4. Plano de Estágio em Direção Técnica

No início do meu estágio foi-me apresentado pelo meu Orientador o plano de trabalho que o mesmo tinha definido para os três meses seguintes em Direção Técnica.

Numa primeira fase, li e analisei toda a documentação de suporte da BGLN, com o intuito de compreender todos os procedimentos da Empresa. Posteriormente, reuni e avaliei a conformidade dos documentos necessários para a correta libertação de lotes para o mercado, nomeadamente os Certificados de Análise (CoA), os Certificados de Conformidade (CoC) e os Relatórios de Temperatura. Acompanhei a Diretora Técnica Isabel Pinto da Cuidafarma, S.A. na revisão do Manual da Qualidade e SOP e uniformização dos processos de acordo com os estabelecidos pela BLGN, bem como na construção de novos procedimentos. Procedi à análise de *Technical Agreements*, também conhecidos como *Quality Agreements*, já detidos pela BLGN. Interpretei o processo de análise e notificação de

ruturas no Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS) e procedi à qualificação de transportadores, através da recolha de normas de certificação e acreditação dos transportadores utilizados pela BLGN.

Indubitavelmente, a existência de um plano bem definido permitiu-me ter uma experiência multidisciplinar e estruturada das funções praticadas pela Direção Técnica da BLGN, mas também pelos outros departamentos. Adicionalmente, reconheço que o conhecimento retirado desta ampla experiência foi crucial e diferenciador para a minha formação, enquanto futuro profissional de saúde.

3.1.5. Metodologia Kaizen

A metodologia *Kaizen* é um conceito de origem japonesa que assenta no processo de melhoria contínua. Esta estratégia é reconhecida mundialmente como um pilar importante na estratégia competitiva de longo prazo de qualquer Empresa, sendo que os resultados obtidos são substancialmente crescentes, ano após ano. Esta abordagem tem sido implementada pela Bluepharma, impulsionando a mudança (“*Kai*”) para melhor (“*Zen*”) em todas as suas vertentes de trabalho e englobando todos os seus colaboradores, com o intuito de otimizar os seus recursos.

No que concerne à BLGN, esta metodologia é aplicada em reuniões diárias com a duração aproximada de 15 minutos. Nestas, é apresentado e avaliado o plano de trabalho da equipa, qual(ais) é (são) a(s) tarefa(s) inerente(s) a cada colaborador e definem-se os tópicos mais urgentes e que merecem resolução rápida. Adicionalmente, cada um dos colaboradores tem a hipótese de visitar cada tópico, informando sobre a resolução do mesmo. Durante este período, é também possível partilhar conhecimentos e ajuda de forma a facilitar a execução das tarefas.

Pelo facto de poder ter tido oportunidade de pertencer a estas reuniões diariamente, consegui ter uma abrangência total sobre todas as tarefas e funções dos vários colaboradores da BLGN e os conceitos usados, bem como auxiliar, dentro das minhas possibilidades, os colaboradores na resolução das mesmas, tendo facilitado a minha integração na equipa no decorrer do meu estágio.

3.2. Weaknesses (Fraquezas)

3.2.1. Duração do Estágio

A oportunidade concedida pela FFUC em parceria com a Bluepharma na realização deste tipo de estágio é, sem dúvida, uma mais-valia na formação pessoal e profissional de todos os estudantes. Contudo, reconheço que o horizonte temporal do mesmo é insuficiente para compreender a complexidade e o impacto das tarefas no decorrer dos processos da BLGN.

A maioria das tarefas atribuídas apresentava uma complexidade de etapas e de resolução temporal elevada, pelo que apenas me foi possível integrar determinadas fases. Neste sentido, reconheço este ponto como uma fraqueza do meu estágio, uma vez que, não consegui observar, no tempo útil do meu estágio, o processo do início ao fim da maioria dos processos onde estive envolvido.

3.3. Opportunities (Oportunidades)

3.3.1. Ferramentas de Trabalho

A necessidade de estarmos em constante aprendizagem é fundamental para nos distinguirmos enquanto futuros farmacêuticos. Cumulativamente, as exigências de um mundo cada vez mais digital, obriga-nos a deter conhecimento de novos instrumentos de trabalho.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de trabalhar e conhecer melhor algumas ferramentas e as suas funcionalidades, das quais destaco o programa Excel e a plataforma de reuniões Microsoft Teams. O primeiro foi utilizado, essencialmente, para bases de dados de portfólios, contratos, compras, vendas, exportações, entre outros, e a segunda para reuniões entre colegas e *Kaizens* diários. As noções que tinha destes instrumentos de trabalho eram insuficientes para o regime de trabalho da BLGN, pelo que exigiu de mim um esforço redobrado em tentar pesquisar, compreender e esclarecer o seu funcionamento. Realço este aspeto como uma oportunidade, pelo facto de compreender que estas metodologias são transversais ao mundo da Indústria Farmacêutica/Distribuição por Grosso de Medicamentos sendo, por isso, uma vantagem profissional no mundo de trabalho.

3.3.2. Conhecimento e Contacto com um Setor Atrativo

Como referido anteriormente, o MIFC garante um conjunto de oportunidades distintas por onde os seus estudantes podem enveredar. Nesta conjuntura, a existência deste tipo de estágios é vantajosa para alargarmos o nosso horizonte de oportunidades profissionais, bem como aprofundar alguns conhecimentos que nos podem distinguir como farmacêuticos.

No meu ponto de vista, este tipo de estágio permitiu-me contactar com uma realidade que desconhecia e que o próprio MIFC pouco deu a conhecer. De forma geral, consegui compreender o método de funcionamento de uma Empresa Farmacêutica, as metodologias empregues, a relação e diversidade de colaboradores no contexto de trabalho, o enquadramento com outros departamentos e a posição da Empresa no mercado farmacêutico nacional e internacional. Adicionalmente, considero ter sido uma oportunidade o Estágio em Direção Técnica, porque compreendi a pluralidade de funções que um Farmacêutico exerce na Indústria Farmacêutica/Distribuição por Grosso de Medicamentos, como também despertou um novo interesse de carreira que, *à priori*, podia não ser considerado.

3.3.3. Multidisciplinarietà da Equipa

A Indústria Farmacêutica/Distribuição por Grosso de Medicamentos engloba um leque de intervenientes muito distinto e polivalente. Dentro deste, podemos encontrar profissionais da área de gestão, economia, *marketing*, *design* e, naturalmente, ciências farmacêuticas. Pelo seu valor, evidencio que são um contributo bom para o sucesso da empresa, pela capacidade de darem diferentes *inputs* graças às suas habilitações profissionais, aos desafios diários atuais.

Na minha perspetiva, considero que foi uma oportunidade ao meu estágio, pelo facto de exigir uma adaptabilidade e um novo conjunto de competências para me poder distinguir num ramo, onde a competitividade e a diferenciação são uma constante. Neste sentido, uma equipa multidisciplinar, obriga a que nós, enquanto futuros profissionais, trabalhemos e investamos numa multidisciplinarietà de competências.

3.4. Threats (Ameaças)

3.4.1. Plano Curricular do MICF

O MICF apresenta no seu Plano de Estudos uma Unidade Curricular (UC) intitulada Gestão e Garantia de Qualidade que possibilita aos seus estudantes adquirir conhecimento sobre as Boas Práticas de Fabrico, identificar os requisitos das normas de certificação e acreditação, conhecer as linhas de orientação para auditorias a sistemas de gestão, elaborar SOP, o Manual das BPD e das Boas Práticas Farmacêuticas, entre outros tópicos.

A aplicabilidade deste tipo de conceitos é transversal no mundo do trabalho e a várias vertentes profissionais. Assim, reconheço que a preparação com apenas uma UC é insuficiente para o tipo de desafios diários que são exigidos neste tipo de empresa. No contexto empresarial, a garantia da qualidade e o cumprimento das normas são uma obrigatoriedade, pelo que deve existir uma incidência maior neste tipo de formação/conhecimento. Complementarmente, as dificuldades com que me deparei na perceção deste tipo de conceitos exigiram da minha parte um esforço redobrado na compreensão e estudo, reforçando a ideia de que a preparação pode ser muito mais trabalhada.

4. Conclusão

Terminados os três meses de Estágio Curricular na BLGN, reconheço que a oportunidade oferecida permitiu-me conhecer e construir bons alicerces numa realidade profissional (que desconhecia) totalmente distinta das áreas convencionais da profissão. Cumulativamente, a pertinência deste estágio no percurso curricular dos estudantes é muito elevada, na medida em que é essencial para perceberem o real funcionamento de uma empresa farmacêutica, como é um grande passo na perceção de como o mercado de trabalho funciona.

O mundo da Indústria Farmacêutica/Distribuição por Grosso de Medicamentos está em constante evolução, pelo que é imperativo estarmos em contínua adaptação e aprendizagem, para nos destacarmos enquanto futuros profissionais.

Abraçar um projeto fora da zona de conforto e num contexto de trabalho foi, indubitavelmente, desafiante, como também enriquecedor a nível pessoal como profissional. Adicionalmente, acredito ter sido muito vantajoso ter sido inserido em Direção Técnica, não só por ter aprofundando os meus conhecimentos, mas também porque conheci a multiplicidade de tarefas de um farmacêutico neste setor e a importância que este detém para garantir o acesso ao medicamento e à saúde.

Por fim, não posso deixar de agradecer ao meu Orientador, Dr. Nuno Monteiro Rodrigues, à Dra. Isabel Pinto e à restante equipa, pela disponibilidade, conhecimento, rigor e profissionalismo que sempre demonstraram em todas as tarefas realizadas e pelo auxílio prestado. Seguramente, foram um marco no meu percurso académico e tornaram-me num profissional melhor e mais competente.

5. Bibliografia

1. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**. (2020) [Acedido a 23 de agosto de 2021]. Disponível em <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>
2. BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma**. (2020) [Acedido a 24 de agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
3. BLUEPHARMA GENÉRICOS - **Empresa**. (2015) [Acedido a 24 de agosto de 2021]. Disponível em <https://www.bluepharmagenericos.pt/Empresa>

Parte III

Monografia

“Avaliação do Papel Terapêutico dos Canabinóides no Tratamento da Dor crónica e restante Sintomatologia associada à Fibromialgia”

Lista de Abreviaturas

2-AG	Araquidonilglicerol
5-HIAA	Ácido 5-hidroxi-indol acético
5-HT	Serotonina
5-HT2A	Gene da Serotonina 2A
5-HTT	Transportador da Serotonina
ACR	do inglês <i>American College of Rheumatology</i>
ACTH	Hormona Adrenocorticotrófica
AEA	Anandamida
ATV	Área Tegmental Ventral
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBE	<i>Cannabielsoin</i>
CBG	Canabigerol
CBL	Canabicitolol
CBN	Canabinol
CBND	Canabinodiol
CBR₁	Recetor Canabinóide acoplado à proteína G do tipo 1
CBR₂	Recetor Canabinóide acoplado à proteína G do tipo 2
CBT	Canabitriol
cDNA	DNA Circular
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CRH	Hormona Libertadora da Corticotrofina
DGS	Direção-Geral da Saúde

DRM	Doenças Reumáticas e Músculo-esqueléticas
EMT	Transportador Membranar dos Endocannabinóides
FDA	do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
FIQR	do inglês <i>Revised Fibromyalgia Impact Questionaire</i>
FM	Fibromialgia
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GH	Hormona de Crescimento
GHRH	Hormona Libertadora da Hormona de Crescimento
GLN	Glutamina
GLU	Glutamato
GTP	Guanosina Trifosfato
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IGF-I	Fator de Crescimento da Insulina I
IL	Interleucina
IL-1R	Recetor da Interleucina I
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
NA	Noradrenalina
NK-1	Neurocinina-I
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPRM1	Recetor μ -Opióide
SLC6A4	Gene Transportador da Serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SP	Substância P
SS	do inglês <i>Symptom Severity</i>

TNF-α	Fator de Necrose Tumoral α
TRP	Recetor do Potencial Transitório
TRPV1	Recetor do Potencial Transitório Vanilóide do tipo 1
TRPV2	Recetor do Potencial Transitório do tipo Vanilóide 2
WPI	Índice de Dor Generalizada
Δ^9-THC	Tetrahydrocannabinol

Resumo

A Fibromialgia é uma doença complexa caracterizada pela presença de dor crônica generalizada associada a fadiga, distúrbios do sono e algumas comorbidades psíquicas, particularmente ansiedade e depressão. Apesar da sua elevada prevalência, os mecanismos fisiopatológicos e etiológicos envolvidos no quadro clínico e sintomatológico da Fibromialgia ainda se encontram por clarificar. O recém atribuído Prémio Nobel da Medicina de 2021 eleva o papel fundamental que o calor, o frio e a força mecânica exercem ao ser sentidos e transformados em impulsos nervosos, refletindo futuros desenvolvimentos de tratamentos inovadores para diversas patologias, tais como a dor crônica. Dentro dos tratamentos disponíveis, encontram-se terapêuticas farmacológicas (antidepressivos, inibidores da recaptação da serotonina, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, entre outros) e não farmacológicas (exercício físico, terapia cognitiva comportamental, entre outros.), isoladas ou utilizadas concomitantemente. No entanto, muitas destas abordagens não são eficazes a longo prazo, podendo trazer novas comorbidades aos doentes. Assim, emerge a necessidade de descobrir novas soluções terapêuticas para mitigar estes sintomas. Os canabinóides têm sido investigados como uma terapêutica promissora em várias síndromes de dor crônica. Face a esta evidência e à legalização de Canábis medicinal, a utilização da terapêutica com este fármaco tem aumentado, assim como o *feedback* de alguns doentes, no que concerne à redução da dor, o que perspectiva um promissor tratamento na Fibromialgia.

Palavras-chave: Fibromialgia, Canábis, *Cannabis sativa* L., Dor Crônica, Dor músculo-esquelética, Fisiopatologia, Canabinóides, THC, CBD.

Abstract

Fibromyalgia is a complex disease characterized by widespread chronic pain associated with fatigue, sleep disturbances and some psychic comorbidities, particularly anxiety and depression. Despite its high prevalence, the pathophysiological and etiological mechanisms involved in the clinical and symptomatological condition of Fibromyalgia are still unclear. The most recent awarded Nobel Prize of Medicine of 2021 praises the fundamental role played by heat, cold, and mechanic pressure when these are felt and thus transformed into nervous impulses, reflecting future developments in innovating treatments for numerous pathologies, such as chronic pain. Among the available treatments, both pharmacological therapies (antidepressants, serotonin reuptake inhibitors, anticonvulsants, muscle relaxants, among others) and non-pharmacological (physical exercise, cognitive behavioral therapy, etc.) are found, used either isolated or concomitantly. However, many of these are not effective in the long term and may bring new comorbidities to patients. Thus, there is a need to discover new therapeutic solutions to address this symptomatology. Cannabinoids have been investigated as a promising therapy in several chronic pain syndromes. Given the legalization of medical cannabis, and the good feedback in reducing pain from patients medicated with this therapy, will prospects a promising advantage to treat Fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia, Cannabis, *Cannabis sativa* L., Chronic pain, Musculoskeletal pain, Pathophysiology, Cannabinoids, THC, CBD.

I. Introdução

As doenças reumáticas e músculo-esqueléticas (DRM) têm ganhado maior destaque nos países desenvolvidos, dada a sua frequência e, também, porque são uma das razões pela qual ocorre maior incapacidade funcional e laboral dos cidadãos.¹

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as DRM representam cerca de metade da prevalência de doenças crónicas em pessoas com idade superior aos 50 anos, sendo que, no grupo das doenças não transmissíveis, é a categoria que detém maior importância.² Estima-se que, aproximadamente, 1,71 mil milhões de pessoas a nível mundial sofram de afeções músculo-esqueléticas.³

Em Portugal, os números associados às DRM são significativos, não só no número de pessoas afetadas, como também no impacto provocado na economia da saúde pública, representando para o Estado custos na ordem dos mil milhões de euros.² As estatísticas indicam que cerca de 2,7 milhões de portugueses (25,7% da população) padecem de algum tipo de queixas reumáticas.⁴

Face ao contexto pandémico atual provocado pelo novo Coronavírus, o problema das DRM atingiu um novo paradigma. Pela necessidade de se realizarem ajustes no sistema de saúde, através de desmarcações de consultas, pelo receio dos doentes se deslocarem às unidades de saúde e tomarem a medicação ou pela imobilidade associada ao confinamento, exigida pelo estado de emergência nacional, evidenciou-se um agravamento das doenças do sistema músculo-esquelético.²

A Direção-Geral da Saúde (DGS) define as doenças reumáticas como “doenças e alterações funcionais do sistema músculo-esquelético de causa não traumática.”⁵ Dentro destas podem-se incluir vários subtipos, nomeadamente as “doenças inflamatórias do sistema musculoesquelético, do “tecido conjuntivo” e dos vasos, as doenças degenerativas das articulações periféricas e da coluna vertebral, as doenças metabólicas ósseas e articulares, as alterações de tecidos moles periarticulares e as doenças de outros órgãos e/ou sistemas relacionadas com as anteriores.”⁵ Existem mais de 100 doenças reumáticas, que podem ser classificadas como agudas, recorrentes ou crónicas, atingindo pessoas de todas as faixas etárias, sendo que, quando não são diagnosticadas ou tratadas atempadamente, podem conduzir a repercussões físicas, psicológicas, sociais e económicas irreversíveis.⁵ Dentro deste conjunto podemos encontrar a Fibromialgia (FM).

A FM é uma doença reumática de causa desconhecida, caracterizada pela presença de dor músculo-esquelética generalizada nos tecidos moles, particularmente nos músculos,

ligamentos ou tendões.⁶ Apresenta uma prevalência considerável a nível mundial, afetando todas as faixas etárias, incidindo, no entanto, mais frequentemente nos indivíduos do sexo feminino.⁶

A dor é o sintoma reportado pela generalidade dos doentes fibromiálgicos.

De acordo com a *International Association for the Study of Pain*, a dor consiste numa experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual, efetiva ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão, classificando-se como aguda ou crónica.⁷ No contexto da FM, é descrita uma disfunção no seu processamento, levando a episódios dolorosos recorrentes. Tudo isto conduz a que os doentes tenham uma qualidade de vida reduzida, sendo crucial a investigação de novas estratégias terapêuticas, em especial no que concerne à redução da dor.

Os canabinóides têm demonstrado boa eficácia e segurança como possível abordagem terapêutica nestes casos. Neste sentido, o presente documento irá expor as evidências científicas publicadas neste âmbito. De modo a compreender melhor este potencial farmacológico, elaborou-se uma descrição da Fibromialgia, nomeadamente acerca da sua prevalência, etiologia, fisiopatologia e ainda opções terapêuticas mais frequentes.

2. Fibromialgia

A FM é uma doença neurológica complexa, com múltiplos sintomas que afeta a qualidade de vida de todos aqueles que sofrem desta síndrome.^{8, 9, 10} Comumente descrita como síndrome de dor crónica, a FM apresenta como principal sintoma a dor músculo-esquelética generalizada, podendo estar associados outro tipo de sintomas, nomeadamente a fadiga extrema, ansiedade, depressão, problemas cognitivos e distúrbios de sono e humor.^{11, 12, 13} Adicionalmente, a FM pode estar relacionada com doenças específicas, tais como infeções, diabetes *Mellitus*, doenças reumáticas e psiquiátricas e distúrbios neurológicos.¹³

2.1. Prevalência

Apesar da FM ser pouco conhecida a nível etiológico, apresenta um impacto considerável, afetando cerca de 2% a 8% da população mundial, sendo que a média da prevalência na América é de 3,1%, na Europa de 2,5% e na Ásia de 1,7%.^{14, 15, 16}

A incidência é maior nas mulheres do que nos homens, apresentando um *Ratio* Mulher/Homem de 3:1, ou seja, uma média de prevalência de 4,2% e 1,4%, respetivamente.^{15, 16} Em Portugal, a média de prevalência situa-se nos 3,6%, manifestando-se nas mulheres numa percentagem de 5,2 e nos homens de 1,8.¹⁶

A prevalência da FM aumenta com a idade, afetando com maior incidência os doentes que ocupam a faixa etária com idades compreendidas entre os 60 e os 79 anos.¹⁷ Surge em idades compreendidas entre os 30 e os 35 anos, todavia, geralmente, a FM pode afetar pessoas de qualquer faixa etária e género.¹³

2.2. Fisiopatologia da Dor

Para compreender a etiologia e a fisiopatologia da FM, torna-se fulcral conhecer o processamento da dor no organismo.

A dor é definida como um processo dinâmico resultante da interação complexa entre os sistemas de sinalização, a modulação dos sistemas endógenos, particularmente das vias ascendentes e descendentes e da perceção da dor pelo indivíduo.^{18, 19}

A transmissão da dor inicia-se pelos nociceptores, os neurónios do Sistema Nervoso Periférico (SNP) responsáveis pela deteção e transmissão dos estímulos nervosos.²⁰ Após a receção do estímulo nociceptivo ou nóxico, seja ele mecânico, térmico ou químico, ocorre a transdução da informação em sinais elétricos pelos nociceptores (recetores), que é

transferida da periferia para o Sistema Nervoso Central (SNC), nomeadamente para a medula espinhal.^{18, 20} Esta condução pelos nociceptores pode ser rápida ou lenta, tendo em conta o tipo de fibra envolvida.²⁰ No caso dos estímulos nociceptivos, os nociceptores tipo A δ , mielinizados, são responsáveis pela dor aguda imediata e pela transmissão rápida da informação.²⁰ Por sua vez, os nociceptores do tipo C, não mielinizados, transmitem mais lentamente e são responsáveis pela dor mais difusa.^{18, 20} Já na medula espinhal, é onde se dá o encontro entre as terminações nervosas das fibras periféricas e os neurónios de segunda ordem.¹⁸ Aqui, ocorrem interações complexas entre os interneurónios excitatórios e inibitórios que desempenham um papel essencial na modulação local da transmissão da informação nociceptiva.^{18, 20} Em seguida, a informação ascende ao tronco cerebral e ao tálamo (SNC).²⁰ Estas estruturas são importantes no processamento somatossensorial da informação, ativando estruturas responsáveis pelos vários componentes da dor.¹⁸ Cumulativamente, ativam centros moduladores que enviam impulsos nervosos, através dos axónios de novo para a medula espinhal e, conseqüentemente, exercem uma atividade excitatória ou inibitória da transmissão da informação nociceptiva.^{18, 20}

2.3. Etiologia e Fisiopatologia da Fibromialgia

Os doentes que apresentam FM veem a sua qualidade de vida e as suas atividades diárias impactadas pelo desgaste físico e psicológico associados a esta patologia.^{11, 12} Apesar da FM se identificar como determinante na vida dos que atinge, ainda são pouco conhecidas as causas que estão na base da sua fisiopatologia, podendo variar de pessoa para pessoa.^{10, 12, 13, 14} Uma das hipóteses, corroborada por exames neurológicos, indica que existe uma resposta neuronal exacerbada a estímulos nódicos (estímulo doloroso) e inócios (estímulo não doloroso), ou seja, a presença de hiperalgesia e alodinia nos doentes fibromiálgicos.²¹

São inúmeros os fatores atribuídos como causas para o desenvolvimento da FM, estando maioritariamente ligados com o processamento da dor a nível do cérebro, incluindo alterações no sistema neuroendócrino e sistema nervoso autónomo.^{8, 13, 22} Por sua vez, a rede neuronal envolvida na modulação da medula espinhal pelo cérebro está alterada, destacando-se o aumento da conectividade da via ascendente da dor e na inibição da via descendente.²² Nesta conjuntura, as principais alterações observadas enquadram-se numa disfunção dos neurotransmissores monoaminérgicos, que conduzem ao aumento dos níveis da substância P (SP) e de glutamato (GLU) e a níveis baixos de serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) na medula espinhal, na via descendente antinociceptiva.¹³ Conjuntamente, observa-se uma desregulação nos níveis da dopamina e uma alteração na

atividade dos opióides endógenos cerebrais.¹³ Contudo, outras causas são passíveis de explicar o quadro clínico associado à FM, nomeadamente fatores genéticos, variáveis psicossociais e o *stress* ambiental.^{8, 13}

Importa realçar que a presença de um destes fatores não explica os múltiplos sintomas presentes na FM.²³ Assim, assume-se que a evolução e a manifestação da FM depende da interação conjunta dos fatores supraditos, contribuindo de forma simultânea para o diagnóstico típico da FM.²³

2.3.1. Sensibilização Central e Periférica – Via nociceptiva

Como supradito, diversos estudos fundamentam o diagnóstico da FM associado a distúrbios da via nociceptiva no SNC e o SNP, considerando-a uma síndrome de sensibilidade central.^{13, 24, 25}

A sensibilização central refere-se a um mecanismo de amplificação do sinal neuronal dentro do SNC, que conduz ao aumento da perceção da dor.¹³ Desta forma, são originados fenómenos de hiperalgesia, aumento da perceção da dor provocada por um estímulo nóxico, e alodinia, aumento da perceção da dor a um estímulo inócuo.^{13, 20, 26} Apesar da sensibilização central desempenhar um papel fundamental na FM, importa realçar as causas iniciais, que se prendem com *inputs* persistentes associados a danos nos tecidos, incluindo, assim, a sensibilização periférica.¹³ No entanto, os investigadores identificam a modificação funcional na sensibilização central como o mecanismo mais preponderante na sensibilidade à dor.^{23, 27} Tal é justificado pela existência de um número menor de evidências que suportam o envolvimento da dor periférica associada a anormalidades tecidulares e aos processos nociceptivos.^{23, 27}

Como descrito anteriormente, todo o processo nociceptivo é regulado por vias ascendentes e descendentes, bem como pela existência de neurotransmissores excitatórios e inibitórios que modulam toda a resposta à dor.¹³ As vias descendentes são compostas por neurónios serotoninérgicos e noradrenérgicos, responsáveis pela modulação endógena dos mecanismos inibitórios da dor.²⁸ Assim, uma disfunção nos níveis de 5-HT e NA da via descendente inibitória da dor contribui para a sensibilização central e hiperexcitabilidade das vias transmissoras da dor ao nível da medula espinhal e supra-espinhal, conduzindo a episódios de dor persistente nos doentes fibromiálgicos ou a condições de dor crónica.^{13, 28}

Assim, a partir do momento em que hiperexcitabilidade central é estabelecida, a resposta subsequente aos estímulos dolorosos normais é exagerada, a magnitude ao campo

recetivo expande e o limiar de ativação de novos estímulos dolorosos é reduzido.²³ Clinicamente, observamos uma sequência progressiva da dor nos doentes com FM, após estabelecimento da hiperexcitabilidade central (Figura 1).



Figura 1 – Sequência progressiva da dor nos doentes com Fibromialgia, após estabelecimento da hiperexcitabilidade central.

Como mencionado, os doentes com este quadro clínico apresentam um limiar baixo de sensibilidade ao estímulo doloroso, sentindo com maior intensidade, por exemplo, o calor, o frio e a pressão mecânica.^{8, 13} Todas estas conclusões são indicativas de que há um problema com a amplificação da dor ou com o processamento sensorial a nível do SNC.¹³

2.3.2. Aumento dos Neurotransmissores Excitatórios e Diminuição dos Neurotransmissores Inibitórios

O SNC exerce um balanço no que respeita à excitação e inibição dos neurónios.²⁶ Num indivíduo normal não há manifestação da dor, uma vez que o balanço entre a excitação e a inibição é igual.²⁶ Contudo, nos indivíduos com FM e que, conseqüentemente, manifestam dor, o balanço é desigual, existindo um aumento dos neurotransmissores excitatórios face aos inibitórios.²⁶

A serotonina é um neurotransmissor que desempenha um papel fulcral nas funções cognitivas e motoras, no sono, no ritmo circadiano e neuroendócrino.²⁹ O triptofano é o seu precursor e é metabolizado em ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA).^{8, 29}

A SP é um neuropéptido envolvido no processamento da dor, uma vez que os nociceptores libertam GLU e SP, aquando do estímulo nócico.²⁰ Em indivíduos normais, a SP

é modulada pela via descendente serotoninérgica, através do controlo por *feedback* negativo.^{24, 29} Neste sentido, níveis elevados de SP no cérebro, conduzem a níveis elevados de 5-HT na medula espinhal (“antagonista da SP”), existindo assim uma ação antagonista.^{24, 29} No entanto, nos doentes com FM, os níveis de 5-HT e triptofano estão diminuídos, potenciando a dor e os distúrbios de sono, pelo aumento da SP.^{8, 23, 24, 29} Tal é fundamentado pela presença de níveis baixos de 5-HIAA, metabolito da 5-HT, no plasma de doentes fibromiálgicos com índices de dor elevados, confirmando-se uma amplificação de dor nestes.^{24, 29}

Outras evidências científicas sugerem que o *stress* provocado pelo frio, a nível da supraespinhal, inibe o sistema serotoninérgico, por redução dos níveis de 5-HT e 5-HIAA, levando a episódios de hiperalgesia.¹³ Por outro lado, o bloqueio na libertação de SP ou dos recetores de N-metil-D-aspartato-Glutamato, do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e/ou da neurocinina-1(NK-1), conduz à diminuição da hiperalgesia induzida pelo *stress*, evidenciando o envolvimento destas substâncias na neurotransmissão da dor.¹³

Como supracitado, o sistema serotoninérgico desempenha funções basilares na promoção do sono e no ritmo circadiano, sendo que o sono reparador está intrinsecamente ligado a níveis elevados de 5-HIAA.²⁹ Nos doentes com FM, o inverso observa-se pela presença de níveis baixos de 5-HIAA, determinando, por sua vez, uma má qualidade de sono.²⁹ Da mesma forma, observam-se baixos níveis do principal metabolito da NA, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, no líquido cefalorraquidiano (LCR) nos doentes fibromiálgicos, comprovando o quadro sintomatológico observado.²⁶

O GLU é outro neurotransmissor excitatório com um papel patológico relevante no SNC nos doentes com FM, particularmente no lobo insular ou ínsula posterior do cérebro.²¹ A ínsula posterior é fundamental na dor e no processamento sensorial interoceptivo, enquanto a ínsula anterior relaciona-se com o processamento afetivo da dor e outras sensações subjetivas.²¹

Vários estudos sugerem que os níveis de GLU estão aumentados no LCR do lobo insular posterior, por diversas razões, tais como uma maior quantidade de GLU nas vesículas sinápticas ou células dendríticas, que aumentam o número de sinapses glutamatérgicas, ou por diminuição do *uptake* de GLU na fenda sináptica.²¹ Estas alterações na fisiopatologia da FM são similares a outras condições patológicas, nomeadamente a epilepsia, onde os neurónios corticais e subcorticais se encontram extremamente excitados, em resultado da

elevada concentração de GLU.^{21, 30} Esta super excitação dos neurónios pode ser transferida por potenciais de ação para outras regiões do cérebro, aumentando os níveis de GLU nesses locais ou por aumento da atividade da via ascendente nociceptiva, indicando uma possível teoria da hiperatividade glutamatérgica associada à modulação e amplificação da dor.^{21, 30} Esta atividade é consistente com a administração de pregabalina nos doentes FM, um fármaco envolvido na inibição dos neurotransmissores excitatórios na fenda sináptica e que, por sua vez, é usado na epilepsia.^{21, 31, 32} Estes índices de GLU, associados a um limiar de dor baixo, comprovam a hipótese do GLU estar relacionado no processamento da dor e, conseqüentemente, na sua amplificação.²¹ No entanto, as evidências demonstradas apenas se referem à ínsula posterior, sendo necessário mais investigação para detetar se os níveis elevados de GLU se estendem a outras regiões cerebrais envolvidas no processamento da dor, sobretudo a amígdala, córtex somatossensorial secundário, entre outros.²¹

Da mesma forma, a glutamina (GLN), um precursor da biossíntese do GLU, está relacionada com os índices de dor observados nestes doentes. Em geral, quando há índices de dor elevados está intrínseca uma concentração alta de GLN.²¹ O mesmo é comprovado com a administração de cetamina, um bloqueador dos canais de GLU capaz de reduzir experimentalmente e clinicamente a sensação de dor.²¹

2.3.3. Mediadores Inflamatórios e Imunidade

Outros mecanismos que estão inerentes ao processo patológico da FM baseiam-se na hipótese da existência de processos inflamatórios nos tecidos periféricos, na medula espinhal e no cérebro.¹³ Nos doentes fibromiálgicos, a resposta imunitária inata e adaptativa é ativada pela libertação de agentes biologicamente ativos pelas células imunitárias (células T e macrófagos), tais como as citocinas e as quimiocinas, provocando nestes o quadro sintomatológico típico da patologia, pelo aumento das citocinas inflamatórias em circulação sanguínea.¹³ Dos vários tipos de citocinas investigadas, as interleucinas (IL), nomeadamente a 6 (IL-6) e a 8 (IL-8), são as que estão mais envolvidas no processo inflamatório da FM, pelo aumento da sua concentração no soro fisiológico dos doentes fibromiálgicos, bem como o aumento do anticorpo para o recetor da interleucina 1 (IL-1R).³³

Ambas as interleucinas potenciam a perceção à dor, no entanto, a IL-6 ganha principal destaque na promoção da fadiga e no comprometimento cognitivo, conduzindo a efeitos depressivos.³³ Por outro lado, é descrito o aumento da concentração de IL-8 no LCR, fundamentado pela ativação das células da glia em resposta a episódios de *stress*, ativação

imunitária ou nociceptiva.^{13, 22, 34} Estas desempenham uma função importante no processo da sensibilização central, bem como estão presentes em resposta à atividade neurotransmissora excitatória.^{13, 22, 34} Os níveis aumentados do anticorpo IL-1R na FM podem sugerir o envolvimento da via anti-inflamatória compensatória que decorre junto com a cascata inflamatória.³³ Assim, a presença deste anticorpo inibe a hiperalgesia induzida pela IL-1, bem como ainda estão presentes no bloqueio da expressão de IL-8.³³ A presença de IL-10 é indicativo dos níveis aumentados da IL-6, mas também do Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α). Esta desempenha um papel na redução da percepção da dor, pela diminuição da produção de IL-6 e do TNF- α pelos monócitos.³³ Os mastócitos, monócitos e neutrófilos, como mediadores de processos de inflamação, também podem ter uma função na definição do processo inflamatório na FM.¹³

2.3.4. Desregulação da Dopamina

A desregulação da neurotransmissão dopaminérgica é outro mecanismo que pode estar envolvido no quadro clínico típico associado à FM.²³ O sistema de inibição da dor, quando ativado por um *stress* agudo, é mediado pela via mesolímbica, constituída por neurónios dopaminérgicos provenientes da Área Tegmental Ventral (ATV) que se projetam no Núcleo *Accumbens*.²³ Em situações de *stress* prolongado (crónico), há diminuição da produção de dopamina no Núcleo *Accumbens*, conduzindo a episódios de hiperalgesia, confirmando assim um papel na sintomatologia física e psicológica da FM.^{23, 35}

2.3.5. Variações Genéticas associadas à Dor Crónica

Ao longo dos últimos anos, tem-se estudado o envolvimento fisiopatológico dos fatores genéticos no desenvolvimento da FM.¹³ Várias evidências demonstraram uma correlação entre 50% de variações genéticas no desenvolvimento de dor crónica, sendo que, cerca de 100 genes estão intrinsecamente relacionados com a sensibilidade à dor.¹³ A maioria destes codifica para os canais de sódio dependentes de voltagem, proteínas envolvidas na via GABAérgica, recetores μ -opióides (OPRM1), catecol-O-metiltransferase (COMT) e Guanosina Trifosfato (GTP) ciclohidrolases I.^{13, 36}

Apesar de se encontrar vários genes associados ao processamento da dor, dois polimorfismos são os principais candidatos para o aumento da suscetibilidade nos doentes fibromiálgicos encontrados no gene transportador da serotonina (SLC6A4) e no gene recetor do potencial transitório do tipo vanilóide 2 (TRPV2).^{13, 36, 37, 38} No primeiro, o

polimorfismo num único nucleótido está associado à dor crónica, bem como ao aumento de distúrbios depressivos e psicológicos relacionados com a alteração do *reuptake* da serotonina.^{13, 37} No segundo, encontra-se expresso nos neurónios que respondem a estímulos mecânicos e térmicos na raiz dorsal e no gânglio trigeminal, sendo responsável pela diminuição do limiar da dor nos doentes com FM, apesar de outros estudos afirmarem que não há correlação com a patologia.^{13, 37, 38} Adicionalmente, foram identificados outros polimorfismos genéticos que podem estar implicados no quadro clínico da FM, particularmente no gene transportador da serotonina (5-HTT), nas COMT e no gene da serotonina 2A (5-HT2A), contudo, são necessários mais estudos para relacionar o envolvimento destes com a FM.¹³

2.3.5.1. Base Molecular e Genética envolvida na Perceção do Calor, Frio e da Força Mecânica

A forma como os humanos sentem o mundo físico é uma discussão que até aos dias de hoje permanece um mistério para inúmeros investigadores. A única certeza, até este momento, era que o sistema somatossensorial do organismo humano tinha a capacidade de ativar nervos na pele, aquando do contacto com estímulos externos térmicos e mecânicos. No entanto, o tipo de recetores ativados permanecia uma incógnita, até à distinção dos vencedores do Prémio Nobel de Medicina de 2021.

As descobertas levadas a cabo por David Julius e Ardem Patapoutian, neurocientistas norte-americanos galardoados pelo Comité Nobel no presente ano, tornaram possível entender a base molecular envolvida na perceção do calor, do frio e da força mecânica, que são essenciais para a nossa capacidade de sentir, interpretar e interagir com o ambiente interno e externo.

David Julius, nas suas mais recentes investigações, pretendeu identificar o alvo celular da capsaïcina, composto químico e componente ativo das pimentas chili, uma vez que acreditava que podia fornecer grandes *inputs* sobre o processamento da dor e possíveis recetores sensíveis ao calor.³⁹ Neste seguimento, David Julius e seus colaboradores, identificaram, através de bibliotecas de cDNA (DNA circular) e da técnica de recombinação uma molécula de cDNA que codificava para a superfamília dos canais catiónicos dos recetores do potencial transitório (TRP).³⁹

Na contínua caracterização da superfamília, mais particularmente do recetor do potencial transitório vanilóide do tipo I (TRPV1), foi possível identificar que este era

expresso nos neurónios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal, explicando a ação seletiva da capsaïcina nestas células, nomeadamente as propriedades eletrofisiológicas semelhantes aos neurónios sensoriais existentes nessa zona e o aumento da sensibilidade aos efeitos citotóxicos provocados pela capsaïcina.³⁹ Num contexto fisiológico, a avaliação da sensibilidade destes recetores evidenciou uma ativação pronunciada a elevadas temperaturas, conduzindo ao influxo de cálcio celular.³⁹ Adicionalmente, os TRPV1 tinham um limiar de ativação (acima de 40°C) perto do limiar de ativação da dor térmica, concluindo, assim, que o calor ativava diretamente este canal e que atuava como modulador de estímulos de calor dolorosos e químicos.³⁹ Posteriormente, foi comprovado em ratos que os TRPV1 desempenhavam um papel fundamental na transdução dos efeitos hipertérmicos, inflamatórios e nociceptivos induzidos pela capsaïcina.³⁹ Nos humanos, estudos clínicos provaram que antagonistas seletivos dos TRPV1 confirmavam o papel deste canal iónico na deteção de estímulos nódicos térmicos (calor).³⁹

A sensação do frio não nódico nos humanos e nos ratos começa por volta dos 28°C, sendo que somos capazes de reconhecer mudanças de temperatura na ordem dos 0,5°C na pele.³⁹ Nesta conjuntura, foi identificado de forma independente por David Julius, Ardem Patapoutian e outros grupos de investigação, outro recetor da superfamília TRP, o TRPM8, que é ativado a baixas temperaturas.³⁹ Consistente com estas descobertas, comprovou-se que a deleção deste recetor nos ratos provocava défice na sensação de estímulos inócuos frios.³⁹ Em conclusão, a descoberta do TRPV1 e de outros canais TRP, nomeadamente TRPA1, TRPM3, TRPM2 e TRPM8, colocaram a superfamília TRP no centro da investigação dos estímulos térmicos.³⁹ As várias investigações comprovaram que, ao longo da faixa da temperatura, vários canais TRP são abertos e atuam em conjunto para codificar a temperatura e a dor induzida pelo calor no sistema nervoso somatossensorial.³⁹

A descoberta de uma corrente iónica mecanossensível nos neurónios sensoriais do gânglio da raiz dorsal dos ratos sugere que a sensação de toque também depende de um canal iónico mecanossensível.³⁹ Surge, assim, a investigação conduzida por Ardem Patapoutian que pretendeu confirmar, num conjunto de genes candidatos de uma linha celular (Neuro2A) mecanossensível, a presença de canais iónicos ativados por estímulos mecânicos.³⁹ Dos 72 genes candidatos, dois foram identificados, *PIEZO 1* e *PIEZO 2*, e representam, atualmente, uma nova classe de canais iónicos que funcionam como sensores mecânicos.³⁹

Os canais iónicos *PIEZO* são transdutores mecânicos versáteis em várias células e são capazes de converter a força mecânica em sinais eletroquímicos.³⁹ Além disso, Patapoutian e

colaboradores demonstraram que os *PIEZO 2* são os principais canais de transdução mecânicos nos nervos somáticos e são necessários para a percepção do toque e para a propriocepção (capacidade em reconhecer a localização espacial e movimento do corpo).³⁹

Os *PIEZO 2* são os sensores mecânicos envolvidos no sistema gastrointestinal, nomeadamente porque estão presentes nas células enterocromafins que libertam hormonas e moléculas de sinalização parácrinas, após estimulação mecânica pelo conteúdo intestinal, e estão presentes nas células uroteliais e nos neurónios sensoriais da bexiga.³⁹ Os *PIEZO 1* desempenham um papel como sensores das forças mecânicas nas células endoteliais, sanguíneas e osteoblastos.³⁹ Cumulativamente, ambos os canais estão envolvidos na homeostase da pressão sanguínea nos vasos sanguíneos.³⁹

A existência de diversas mutações nestes recetores conduz a que a percepção aos estímulos térmicos e mecânicos esteja alterada. Realça-se que, no caso da superfamília TRP, os polimorfismos num único nucleótido (SNPs), nomeadamente a TRPA1 710G>A, que conduz a dor neuropática e uma sensação de quente paradoxal, e a TRPV1 1911A>G, que provoca hipoalgesia induzida pelo frio.³⁹ Relativamente aos *PIEZO 2*, mutações nestes canais iónicos pode conduzir a diferentes níveis de dor, atrofia e fraqueza muscular, pode comprometer a propriocepção, o sistema gastrointestinal e urinário e a forma como sentimos o toque e a vibração.³⁹ Mutações nos *PIEZO 1* conduzem ao comprometimento dos processos fisiológicos que decorrem nas células sanguíneas, entre outros.³⁹

As descobertas inovadoras do TRPV1, TRPM8 e os canais *PIEZO* do Prémio Nobel de Medicina de 2021, levaram-nos a entender como o calor, o frio e a força mecânica são sentidos e transformados em impulsos nervosos. No contexto da dor crónica, a descoberta destes canais foi fundamental para percebermos como é que possíveis mutações podem conduzir ao aumento da percepção dos estímulos térmicos e mecânicos provocando, consequentemente, episódios dolorosos nos doentes com FM.

A contínua investigação é essencial para percebermos como é que as funções destes recetores são fundamentais em diversos processos fisiológicos, proporcionando, no futuro, o desenvolvimento de tratamentos para uma ampla gama de condições patológicas, como por exemplo e no caso deste trabalho, a dor crónica nos doentes com FM.

2.3.6. Fatores Endócrinos

Outro mecanismo intrínseco à exacerbação dos sintomas nos doentes com FM relaciona o *stress* com a desregulação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), responsável pela regulação do sono, *stress* e controlo da depressão e mediador na produção de cortisol.^{13, 33, 40} As evidências sugerem que uma maior concentração de cortisol está relacionada com uma menor intensidade à dor.⁴⁰ Naturalmente, menores concentrações de cortisol estão associadas a níveis de dor mais intensos.⁴⁰

O eixo HPA é responsável pela gestão do *stress* endócrino, enquanto a Hormona Libertadora da Corticotrofina (CRH) é o principal peptídeo libertado, com a função basal de regular o eixo HPA.³³ Seguidamente, esta hormona estimula a libertação da Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) que, por sua vez, é responsável pela libertação de glucocorticóides pelas glândulas adrenais, particularmente o cortisol.³³

Várias explicações são indicativas da baixa concentração de cortisol plasmático. Uma delas relaciona-se com a hipofunção do eixo HPA, que reduz a produção de CRH, conduzindo ao atrofiamento das glândulas suprarrenais pela falta de estimulação pela ACTH.⁴⁰ Adicionalmente, foi proposto que poderia existir uma resposta reduzida da glândula suprarrenal à ACTH, pela existência de variações genéticas e/ou mudanças morfológicas (atrofiamento ou diminuição de volume) que poderiam contribuir para a redução do reconhecimento da hormona, conduzindo ao aumento da sensibilidade à dor na FM.^{23, 40}

Contudo, até à data, os resultados dos vários estudos que consideram o envolvimento do eixo HPA na fisiopatologia da FM são discrepantes, pelo que há necessidade de realizar mais estudos para clarificar este aspeto.¹³

Por outro lado, é essencial avaliar o eixo responsável pela produção da Hormona de Crescimento (GH) que, por sua vez, induz a produção do Fator de Crescimento da Insulina I (IGF-I). Várias evidências sugerem que, durante a noite, a concentração de IGF-I se encontra diminuída nos doentes fibromiálgicos, pela diminuição da libertação de GH.^{13, 23} Esta hormona é regulada por *feedback* negativo por dois peptídeos, a Somatostatina e a Hormona Libertadora da Hormona de Crescimento (GHRH), produzida pelo hipotálamo.²³ Dado que a produção e libertação de GH ocorre, maioritariamente, numa fase avançada do sono e sabendo que a maioria dos doentes com FM têm distúrbios do sono, pode existir um papel fisiopatológico relacionado com este eixo, no entanto, é inconclusivo se esta alteração é de carácter primário ou secundário.¹³ Adicionalmente, é verificado que uma administração de GH demonstrou eficácia na redução dos *tender points* (pontos sensíveis associados ao

diagnóstico da FM) e na melhoria das condições do quadro clínico dos doentes com FM, comprovando as evidências já mencionadas neste texto.²³

2.3.7. Fatores Psicopatológicos, Stress e Distúrbios do Sono

De acordo com alguns estudos, a existência de comorbidades psíquicas, tais como ansiedade, depressão ou outros distúrbios psiquiátricos, constitui um aspeto relevante na Fibromialgia.^{13, 36} O impacto dos distúrbios depressivos no processamento da dor ainda se encontra por clarificar, no entanto, o prognóstico dos doentes fibromiálgicos com estas comorbidades não é o mais favorável, apresentando-se com períodos de dor maiores e mais intensos, bem como com um maior grau de hiperalgesia e alodinia.^{13, 36}

A presença de sintomas das perturbações depressivas está relacionada com a área cerebral responsável pela dimensão afetiva da dor, nomeadamente a amígdala e a ínsula anterior, justificando, assim, um possível agravamento da intensidade da dor sentida.^{13, 36, 41} Adicionalmente, outro aspeto que suporta o papel das perturbações depressivas na FM relaciona-se com a terapêutica farmacológica existente, particularmente os Antidepressivos Tricíclicos e os Inibidores da Recaptação de 5-HT e NA utilizados concomitantemente na FM, como noutras condições de dor crónica.¹³ A eficácia destes antidepressivos no controlo da FM realça a disfunção nos níveis de 5-HT e de NA, como previamente abordado.¹³

Outro fator com impacto considerável no quadro clínico fibromiálgico é o *stress*. A sensibilidade à dor pode ser modulada por este fator, induzindo hiperalgesia e alodinia, como demonstrado em estudos animais submetidos a períodos prolongados de *stress* intenso ou moderado.^{13, 36} No entanto, outros autores evidenciam alterações na medula espinal, com aumento da expressão do proto-oncogene C-FOS e a redução do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA), quando ocorre submissão dos animais a formaldeído.¹³ Paralelamente, uma diminuição no GABA, vai implicar o aumento dos neurotransmissores excitatórios, nomeadamente o GLU, comprovando o aumento da excitação neuronal e diminuição da inibição e um envolvimento deste fator na severidade da FM.¹³

Inicialmente, os distúrbios do sono foram classificados como sintomatologia da FM, contudo, estudos mais recentes indicam que podem estar implicados na etiologia da doença.^{13, 36} Outras evidências recentes referem uma relação bidirecional entre os distúrbios de sono e a dor crónica generalizada, demonstrando até que a privação de sono pode induzir episódios de hiperalgesia e alterações de humor, nomeadamente ansiedade e depressão.^{13, 33, 42} Este aumento da nociceção pode ser resultante da desregulação da via

descendente da dor ou por amplificação desta a nível neuronal, contudo, é necessária mais informação para clarificar esta hipótese.^{13, 36}

Outra suposição reside nos parâmetros bioquímicos, realçando um aumento das concentrações séricas de IL-6, quando o organismo é sujeito à privação de sono, desencadeando a cascata inflamatória e, conseqüentemente, provocando dor.^{13, 33, 43} Na Figura 2, é possível ver de forma resumida todas estas vertentes.

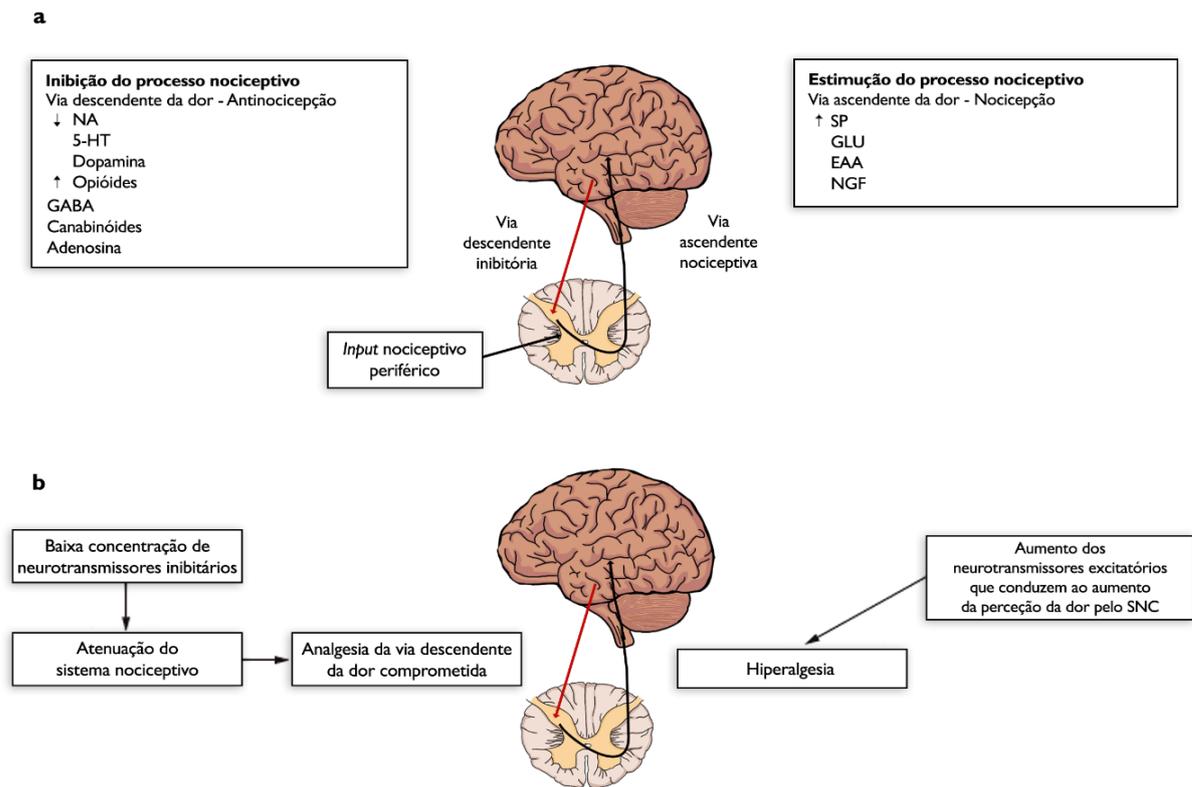


Figura 2 – Vias do processamento da dor implicadas na Dor Crónica e na Fibromialgia.

a| Neurotransmissores envolvidos na transmissão do processo nociceptivo. Como indicado pelas setas, os níveis dos neurotransmissores excitatórios e dos neurotransmissores inibitórios estão alterados nos doentes com Fibromialgia. **b|** Aumento da percepção da dor atribuída ao desequilíbrio entre a inibição e excitação do processo nociceptivo. Baixas concentrações de neurotransmissores inibitórios comprometem a via descendente inibitória (antinocicepção). Elevadas concentrações de neurotransmissores excitatórios conduzem ao aumento da transmissão da dor, pela estimulação da via ascendente nociceptiva (nocicepção). *Abreviaturas:* 5-HT, Serotonina; EAA, do inglês *excitatory amino acids*; GABA, ácido γ -aminobutírico, do inglês *Gamma-AminoButyric Acid*; GLU, Glutamato; NA, Noradrenalina; NGF, do inglês *Nerve Growth Factor*; SNC, Sistema Nervoso Central; SP, Substância P.

2.4. Diagnóstico

Nos últimos anos, ocorreu um desenvolvimento do diagnóstico da FM, passando por diversas classificações, avaliando os diversos sintomas associados à patologia.⁴⁴

A classificação proposta pela *American College of Rheumatology*, no ano de 1990, descreveu dois critérios de identificação da FM com foco singular na dor crônica generalizada, eliminando todos os outros sintomas associados.⁴⁴ O primeiro critério avaliava o histórico da dor generalizada, com duração igual ou superior a três meses, em particular com a presença de dor no lado esquerdo do corpo, no lado direito, acima e abaixo da cintura, bem como a existência de dor esquelética axial.⁴⁵ O segundo incidia na presença de dor em, pelo menos, onze dos dezoito *tender points*, situados em regiões anatômicas específicas, como se pode ver na Figura 3.^{8,45}

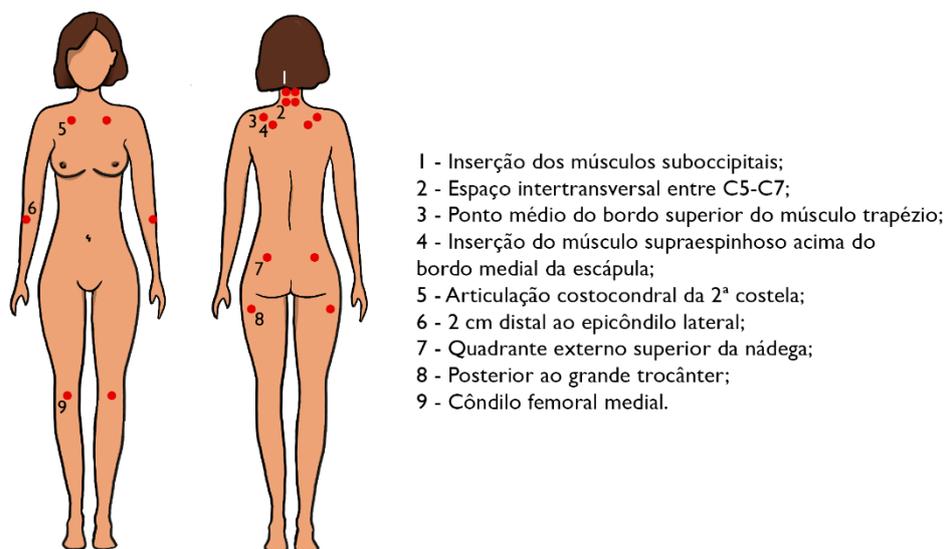


Figura 3 – Localização dos tender points em regiões anatômicas específicas do corpo humano.

A identificação de um *tender point* era realizada através de um exame físico de palpação, com uma força aproximada de quatro quilogramas.⁴⁵ No entanto, os *tender points* podiam ser encontrados em doentes que não apresentavam dor crônica generalizada, levando ao diagnóstico incorreto da FM.⁸ Adicionalmente, a avaliação dos *tender points* não era realizada nos diagnósticos primários, onde era maioritariamente identificada e a sua condução era subjetiva, dado que dependia de várias condicionantes, tais como a avaliação por parte do médico, o estado de saúde do doente e a força exercida durante a palpação.^{46,}

⁴⁷ Outro aspeto fulcral residia na categorização dos doentes que apresentavam melhoria da sintomatologia ou diminuição dos *tender points*, sendo que, nesta circunstância, não estava

claro como avaliar esses doentes.⁴⁶ Apesar da ACR 1990 ter ajudado na interpretação da FM, apresentava lacunas, na medida em que desvaloriza outros sintomas anteriormente referidos, que acompanham esta síndrome e que são decisivos para a sua correta identificação.^{8, 45, 46} Tais críticas levaram a ACR a propor uma nova classificação, para oferecer uma melhor possibilidade de diagnóstico, complementar à previamente estabelecida.⁴⁶

Os critérios de diagnóstico preliminar de 2010 da ACR e subsequentes revisões são os que atualmente vigoram, sendo por isso a ferramenta de diagnóstico da FM atualmente utilizada. Estes definem três condições cumulativas para que os doentes sejam diagnosticados com FM: (1) a primeira consagra um índice de dor generalizada (WPI), na qual existe a possibilidade de avaliar a presença de dor em dezanove regiões anatómicas não articulares dolorosas e numa escala de gravidade de sintomas (SS), destacando a fadiga, os sintomas cognitivos e o sono não reparador.⁴⁶ A condição é preenchida se o doente apresentar $WPI \geq 7$ e a $SS \geq 5$ ou o $3 \leq WPI \leq 6$ e a $SS \geq 9$;⁴⁶ (2) concomitantemente, a sintomatologia tem de estar presente, de igual forma, pelo menos, três meses; (3) o doente não pode exibir outra patologia que explique a dor sentida.⁴⁶

Em Portugal, a DGS elaborou a Norma n.º 017/2016, de 27 de dezembro de 2016 e atualizada a 13/07/2017, baseada nas Normas alemãs, canadianas e israelitas, bem como nos critérios da ACR e suas subsequentes revisões, onde descreve os procedimentos clínicos, validados para a população portuguesa, a ter em conta no diagnóstico da Fibromialgia.⁴⁸ Na presente norma constam instrumentos, tais como um algoritmo de decisão clínico para o diagnóstico e um questionário, *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR)*, que podem ser usados a nível nacional para o estudo, compreensão e monitorização da patologia.⁴⁸

3. Terapêuticas Existentes para a Fibromialgia

Apesar de se reunirem continuamente esforços para aumentar o conhecimento sobre a FM, de forma a que esta seja mais corretamente identificada, encontrar um tratamento eficaz é ainda um processo complexo e exaustivo.²³ Neste sentido, e tendo em conta os diversos mecanismos que estão intrínsecos à etiologia e fisiopatologia da doença, por enquanto, parece não existir uma cura efetiva para a FM.⁴⁹ Tal justifica-se pelo facto de poder surgir e manifestar-se de diversas formas nos doentes que a apresentam, dificultando a uniformização do tratamento. Todos os tratamentos devem por isso ser devidamente personalizados, tentando encontrar o que é mais eficaz para cada um, avaliando a situação apresentada, o quadro clínico existente e a sintomatologia sentida.⁴⁹

As abordagens terapêuticas usadas utilizam concomitantemente um tratamento farmacológico e não farmacológico no alívio da sintomatologia e na melhoria da qualidade de vida do doente.^{14, 23, 49} Adicionalmente, o envolvimento deste no processo de tratamento, bem como na perceção e autogestão da doença que o atinge é uma mais-valia para a eficácia do tratamento.⁴⁹

3.1. Terapêutica Não Farmacológica

O progresso observado a nível da investigação e da indústria farmacêutica tem fornecido opções farmacológicas cada vez mais seguras, eficazes e com grande qualidade às mais diversas patologias que atingem a população mundial. No entanto, como já referido e no caso da FM, estabelecer um tratamento adequado para cada doente é ainda um desafio a ultrapassar, na medida em que uma terapêutica farmacológica pode ser eficaz para uns, mas já não ser para outros, dada a variabilidade do quadro clínico individual.

O uso complementar de terapêuticas não farmacológicas torna-se, por vezes, fundamental para a eficácia dos tratamentos farmacológicos, em especial em doentes já medicados. Vários estudos indicam que a capacitação, a terapia cognitiva comportamental e o exercício físico, abordados na Tabela I disponível em anexos, são três das terapêuticas não farmacológicas com maiores evidências, capazes de superar, por vezes, os tratamentos farmacológicos.^{8, 25}

3.2. Terapêutica Farmacológica

3.2.1. Convencional

O número de fármacos indicados para o tratamento da sintomatologia da FM tem aumentado substancialmente ao longo da última década.⁵⁰ Vários estudos sugerem que a abordagem farmacológica para a FM deve ter, para além da interpretação e identificação correta da sintomatologia descrita pelo doente e do diagnóstico apresentado, três objetivos esquematizados na Figura 4.²³



Figura 4 – Objetivos a considerar na abordagem farmacológica nos doentes fibromiálgicos.

Na Tabela 2, disponível em anexos, consoante a abordagem farmacológica especificada na Figura 4, é possível encontrar algumas das classes terapêuticas mais utilizadas para atenuar a sintomatologia associada ao quadro clínico da FM, tais como antidepressivos, relaxantes musculares, ansiolíticos, anticonvulsivantes, entre outros fármacos passíveis de controlar a FM.⁴⁹ Adicionalmente, podemos encontrar outras terapêuticas farmacológicas possíveis, tais como alguns opióides, corticosteróides, benzodiazepinas, melatonina, anti-inflamatórios não esteróides, moduladores dos recetores GABAérgicos, entre outros.^{8, 36} Apesar destas categorias farmacológicas serem promissoras, muitas ainda se encontram em investigação e com poucos estudos, pelo que é necessário reunir mais evidências para a sua utilização como nova abordagem terapêutica farmacológica.

Como referido, o processo de identificação da medicação mais adequada para cada doente é um processo complexo e demorado. No decorrer deste procedimento é necessário realizar vários ajustes de tratamento e dosagens, no sentido de encontrar o(s) mais eficaz(es) para o quadro clínico específico de cada doente. Da mesma forma, deve-se considerar o tempo que o(s) fármaco(s) demoram a realizar o devido efeito, bem como os efeitos adversos associados, podendo estes ser temporários ou persistentes. Capacitar os doentes desta questão é fundamental para não abandonarem a medicação e para a correta identificação dos sintomas apresentados.⁴⁹

3.2.2. Novas Abordagens Terapêuticas: Caso Específico dos Canabinóides

Embora se verifiquem melhorias na sintomatologia e qualidade de vida dos doentes fibromiálgicos submetidos às opções farmacológicas e não farmacológicas existentes para o tratamento da FM, apenas algumas garantem um pequeno benefício, sendo que, por vezes, os efeitos adversos superam largamente as vantagens proporcionadas pela sua utilização.¹⁴ Neste sentido, surge a necessidade de explorar e proporcionar novas opções de tratamento para a FM, com mecanismos de atuação e categorias de fármacos diferentes.¹⁴

A Canábis medicinal, integrando os canabinóides que são os seus principais constituintes ativos, é uma opção terapêutica promissora para os doentes com FM, graças à sua efetividade e baixa percentagem de efeitos adversos.¹⁵ De forma a integrar esta potencial abordagem terapêutica, realizar-se-á uma breve descrição dos principais compostos bioativos da planta, assim como do sistema endocanabinóide, que está envolvido neste mecanismo de ação associado à dor. No final, abordar-se-ão os potenciais efeitos secundários.

3.2.2.1. Conceitos Gerais sobre os Canabinóides e sua Aplicação Terapêutica

Vários são os estudos que continuam a perseguir o objetivo de investigar novas possibilidades terapêuticas para esta patologia, nomeadamente na redução dos vários sintomas associados. Entre eles tem-se destacado, nos últimos anos, a possibilidade de usar canabinóides no tratamento da FM. Existem já alguns medicamentos baseados nestas estruturas registados desde 1985 (por exemplo, Marinol aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como antiemético para doentes oncológicos a fazer quimioterapia).mas ainda estão em curso ensaios com outras moléculas bioativas semelhantes.⁵¹

Atualmente, vários países estabeleceram legislação que permite o tratamento com o fármaco Canábis, flor. Este é constituído pelas flores das plantas femininas da *C. sativa* L., que contêm os tricomas, estruturas onde se acumulam os compostos ativos da planta, particularmente os fitocanabinóides e os terpenóides.^{52, 53}

Os fitocanabinóides são moléculas bioativas extraídas da planta *Cannabis sativa* L., comumente designada como marijuana, que é conhecida e utilizada há milhares de anos para o alívio da dor. Contudo, a descoberta do seu potencial farmacológico e validação para este sintoma, assim como para a perda de apetite, ansiedade, sono e humor, remonta apenas

ao último século.^{8, 12, 14} Os terpenóides são os compostos que conferem o odor e o sabor característico da planta.⁵²

A planta contém na sua composição mais de 500 componentes químicos, tanto canabinóides, quase sempre referidos como fitocannabinóides, como não canabinóides.^{8, 52, 54, 55} Os fitocannabinóides são os principais constituintes e também os responsáveis pela maioria da ação farmacológica, através da modulação dos dois recetores canabinóides acoplados à proteína G, o recetor tipo 1 (CBR₁) e o tipo 2 (CBR₂), existentes no organismo humano.^{8, 52, 55}

Existem cerca de 100 fitocannabinóides descritos e divididos em classes segundo as principais estruturas: Canabidiol (CBD), Canabicromeno (CBC), Canabinol (CBN), Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC e Δ^8 -THC), Canabigerol (CBG), Canabiciolol (CBL), Canabinodiol (CBND), Canabitriol (CBT) e *Cannabielsoin* (CBE).⁵⁵

Alguns compostos da planta foram pela primeira vez isolados nos anos 40 do século XX, mas as estruturas não estavam totalmente identificadas. Foi apenas nos anos 60 que a equipa de Gaoni and Mechoulam descobriram e sintetizaram a estrutura e a estereoquímica do Δ^9 -THC, principal composto bioativo da planta na época, com interesse farmacológico.^{8, 14, 56}

O Δ^9 -THC é um dos compostos em maior quantidade na maioria das plantas em estudo.¹² É um agonista parcial do CBR₁, com uma grande variedade de efeitos benéficos, incluindo alteração da função cognitiva e motora, analgesia, controlo da dor, diminuição das náuseas, vômitos, ansiedade, insónia e espasticidade.^{12, 15, 54} Contrariamente, é conhecido pelos seus efeitos psicotrópicos, tais como a euforia, tonturas, perdas de memória e falta de coordenação.^{12, 15, 54}

O CBD apresenta menos efeitos psicotrópicos, com menor toxicidade e atua como antagonista do CBR₂, agonista do recetor da 5-HT e estimula o TRPV1.^{8, 54} No que concerne aos seus efeitos farmacológicos, o CBD exhibe efeitos sedativos, ansiolíticos, analgésicos e antiepiléticos, atua sobre o humor e sobre a função cognitiva.^{12, 15, 54} Complementarmente, os dois compostos têm ação anti-inflamatória, o que é benéfico quando atuam em conjunto no organismo.^{12, 15}

Os fitocannabinóides têm sido usados para múltiplas condições patológicas aos longos dos últimos anos.

Existem algumas evidências que sugerem efeitos benéficos consideráveis do fármaco Canábis, flor e também de extratos parciais contendo fitocannabinóides isolados ou associados a outros constituintes da planta. Podemos observar esses efeitos no tratamento da dor, doenças neurológicas, particularmente a doença de *Parkinson*, *Alzheimer*, epilepsia, esquizofrenia, depressão, ansiedade, entre outros, assim como no tratamento de sintomas não dolorosos, nomeadamente náuseas e vômitos devido à quimioterapia, obesidade, anorexia, distúrbios de sono, entre outros.⁸ No entanto, alguns estudos identificam várias limitações e falta de eficácia no uso dos extratos da Canábis, nomeadamente na dor associada ao cancro e até, com prognósticos menos favoráveis, resultando em doentes com aumento da intensidade da dor e regressão da função psicológica, sobretudo pelo isolamento social, períodos depressivos e ansiedade.⁸

Em Portugal, a deliberação N.º 11/CD/2019 de 31 de janeiro, designa quais as indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta *Cannabis sativa* L.. A mesma descreve que a prescrição deste tipo de produtos farmacêuticos é realizada apenas nos casos em que os tratamentos convencionais, com medicamentos já autorizados, não estão a produzir os efeitos necessários à melhoria da patologia ou estão a provocar efeitos secundários significativos.⁵⁷ Neste seguimento, a informação disponível refere que este tipo de produtos é indicado para:

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da medula espinhal;
- Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após Herpes zoster);
- Síndrome de *Gilles de la Tourette*;
- Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*;
- Glaucoma resistente à terapêutica.⁵⁷

3.2.2.2. Sistema Endocanabinóide e a sua Ligação aos Fitocanabinóides e à Dor

O sistema endocanabinóide é muito importante para a atividade validada dos canabinóides e está diretamente relacionado com a dor. Este sistema é ubíquo no Reino Animal, com grande envolvimento em inúmeras funções fisiológicas capazes de manter um equilíbrio no organismo organismo (por exemplo, na dor, stress, antinocicepção, função cognitiva e endócrina, memória, náuseas, vômitos, inflamação e imunidade).^{11, 12, 14} É um sistema modulador biológico que influencia a atividade de diferentes neurotransmissores, apresentando os seus próprios ligandos, os endocanabinóides.⁵⁴

É constituído por dois recetores canabinóides acoplados à proteína G, o CBR₁ e o CBR₂, pelos endocanabinóides ou canabinóides endógenos, produzidos mediante o decorrer de uma ação fisiológica, tais como a N-araquidoniletanolamina ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) e um transportador membranar dos endocanabinóides (EMT), ao qual estes se ligam após a sua síntese.^{8, 52} Os CBR₁ encontram-se maioritariamente expressos nos neurónios do SNC, SNP e do sistema nervoso entérico.^{11, 12, 54} Por sua vez, os CBR₂ localizam-se em vários tecidos e órgãos, especialmente os que estão relacionados com o processo imunitário, regulando a perceção da dor, a inflamação e a lesão tecidual.^{11, 12, 52, 54}

Este sistema apresenta três funções maioritárias nos mamíferos.¹⁴ A primeira desempenha um papel na homeostase dos sistemas endócrino e comportamental após um período de stress.¹⁴ Através de um mecanismo de *feedback* e ativação da sinalização endocanabinóide, ocorre estabilização destes sistemas, retomando as suas funções normais.¹⁴ A segunda relaciona-se com um balanço de energia, através do controlo da ingestão, armazenamento e gasto dos alimentos.¹⁴ A terceira e última função envolve a regulação do processo de imunidade, na medida em que o sistema endocanabinóide modula a resposta imune e inflamatória, aquando de lesões tecidulares.¹⁴

O facto do sistema endocanabinóide exercer atividade no SNC e SNP, contribui para modular a perceção da dor, tanto a nível do cérebro, como da medula espinhal.¹² Através dos seus recetores no organismo, CBR₁ e CBR₂, os canabinóides têm a possibilidade de reduzir a dor e outros processos fisiopatológicos e fisiológicos da FM, pela sua interação com o sistema endocanabinóide.¹²

Assim, num contexto de hiperalgesia, alodinia e estados inflamatórios, a libertação de AEA e 2-AG é fulcral para restabelecer o equilíbrio e garantir uma menor perceção e transmissão da dor.¹² Adicionalmente, várias evidências sugerem que os recetores

canabinóides desempenham um papel importante na modulação da 5-HT, dopamina, entre outros neurotransmissores, evidenciando que uma interação nestes pode ser útil para estimular a via descendente inibitória.¹² Outros estudos sugerem que as condições patológicas envolvidas na modulação da dor, podem estar, de certa forma, relacionadas com uma desregulação do sistema endocanabinóide, pelo que, nesta conjuntura, a manipulação deste, que está intrinsecamente associado à modulação dos efeitos dos canabinóides, realça o papel destes compostos como agentes terapêuticos promissores.¹²

3.2.2.3. Aplicação dos Canabinóides no Tratamento da Dor Crônica associada à Fibromialgia

Os canabinóides têm sido avaliados no tratamento da FM e outras doenças reumáticas, havendo em curso vários estudos clínicos.⁸ Dado que os doentes fibromiálgicos são usualmente tratados com múltiplas abordagens farmacológicas, o tratamento com os canabinóides tem surgido como uma tendência aliada às terapêuticas farmacológicas mais tradicionais e às opções de tratamento não farmacológicas.⁸

Como descrito anteriormente e apesar de os dados clínicos serem escassos, as evidências científicas sugerem que a administração dos canabinóides pode provocar efeitos imunomoduladores e alterar a percepção da dor nos doentes com FM.⁸ No entanto, o tratamento com estes compostos ainda se encontra numa fase muito precoce, sendo necessárias mais evidências científicas para comprovar o seu uso racional, eficaz, com qualidade e em segurança.⁸

Dos estudos publicados destacamos alguns para exemplificar esta possibilidade terapêutica na FM.

Um estudo observacional cruzado de centro único dinamizado por Yassin *et al.* (2019), em Israel, pretendeu avaliar em 31 doentes fibromiálgicos com dor crónica lombar, os efeitos da adição de canábis medicinal aos tratamentos analgésicos.⁵⁸ As idades compreendidas dos participantes encontravam-se entre os 21 e 75 anos e foi requerido um tratamento de doze meses com analgésicos antes de se iniciar o estudo com canábis medicinal.⁵⁸ Para a padronização dos resultados foi estabelecido um protocolo de analgesia para três meses de tratamento com 30 mg de duloxetina, uma vez ao dia, e um opióide (5 mg Cloridrato de oxicodona | 2,5 mg Cloridrato de naloxona), duas a três vezes ao dia.⁵⁸ Após 3 meses de tratamento com este regime farmacoterapêutico, os participantes podiam iniciar a nova terapêutica com canábis medicinal contendo 1:4 de THC e CBD.⁵⁸ A dose

recomendada foi de 20 g por mês, podendo ser aumentada até 30 g, e a sua administração podia ser executada por meio de vaporização ou inalação (fumada).⁵⁸ Os doentes foram avaliados antes e após três meses de tratamento com o protocolo de analgesia, e seis meses de tratamento com canábis, através de escalas de avaliação de dor e de vários questionários, das quais destaco o FIQR.⁵⁸ Após finalização das terapêuticas, concluiu-se que o uso isolado do protocolo de analgesia nos primeiros três meses demonstrou melhorias mínimas no alívio da dor.⁵⁸ Posteriormente, com a adição da Canábis medicinal ocorreu uma diminuição significativa dos níveis da dor nos três meses após o início do tratamento e nos seis meses após a finalização do mesmo.⁵⁸ Adicionalmente, após seis meses de administração da canábis, houve redução no consumo de medicamentos.⁵⁸ Os eventos adversos observados com este tratamento foram leves e não obrigaram à mudança de posologia, sendo que, alguns doentes apresentaram olhos vermelhos, aumento de apetite e dor de garganta.⁵⁸ Por sua vez, no regime farmacoterapêutico analgésico observou-se em alguns doentes distúrbios depressivos, perda de apetite, prisão de ventre, entre outros, conduzindo até, à interrupção do tratamento em alguns casos.⁵⁸

Na Holanda, Van de Donk *et al.* (2019), realizaram um ensaio experimental randomizado, no qual se avaliou em 20 doentes com dor crónica e FM, o efeito analgésico da inalação de canabinóides.⁵⁴ Foram testados três tipos de rácios diferentes entre THC e CBD, nomeadamente, usaram-se produtos da Bedrocan International, BV (Holanda): Bedrocan (22,4 mg de THC, 1 mg de CBD), Bediol (13,4 mg THC, 17,8 mg CBD), Bedrolite (18,4 mg de CBD, 1 mg de THC) e uma variedade de placebo sem THC ou CBD.⁵⁴ Nenhum dos tratamentos teve maior efeito que o placebo na escala da dor, contudo, os doentes que experienciaram Bediol apresentaram uma redução desta em 30%.⁵⁴ Adicionalmente, foram realizados dois testes experimentais de dor: o teste de dor eléctrico e o teste de dor à pressão.⁵⁴ Dos vários compostos testados nestes testes, destacou-se o Bedrocan e o Bediol que conduziram a um aumento do limiar da dor à pressão nos doentes com FM.⁵⁴ Cumulativamente, o Bediol apresentou efeitos mais notáveis que o Bedrolite, havendo, consequentemente, uma resposta melhorada a este rácio.⁵⁴ A inalação de CBD aumentou a concentração plasmática de THC, contudo, diminuiu o seu efeito analgésico, evidenciando, assim, interações farmacodinâmicas antagonistas entre o THC e CBD.⁵⁴

No mesmo ano, em Israel, Sagy *et al.* (2019) realizaram uma investigação no mesmo âmbito, da qual se destacou um estudo prospetivo observacional com 367 doentes fibromiálgicos, acompanhados por um período de seis meses.¹⁵ Neste estudo, foram averiguados os efeitos analgésicos da administração de extrato e inflorescência de canábis.¹⁵

Relativamente ao extrato de canábis (15% THC/por gota), os tratamentos foram iniciados com uma dose baixa (uma gota/por dia) e os doentes foram instruídos a aumentar a dose gradualmente até obterem um efeito terapêutico considerável.¹⁵ O mesmo procedimento foi adotado com a inflorescência, no entanto, esta foi administrada sobre a forma de cigarro, contendo 0,75 g de canábis, tendo os doentes iniciado o tratamento com uma inalação (fumada) a cada 3-4 horas.¹⁵ Os efeitos adversos mais comuns observados foram tonturas (7,9%), boca seca (6,7%), náuseas e vômitos (5,4%) e hiperatividade (5,5%).¹⁵ De uma forma geral, 81,1% dos doentes envolvidos tiveram sucesso no tratamento, ou seja, reportaram melhoria moderada na sua condição patológica.¹⁵ No que concerne a outros sintomas relacionados com a FM, 144 pacientes (73,4%) de 196 (92,9%) relataram melhoria dos distúrbios de sono, tendo até desaparecido em 26 pacientes (13,2%).¹⁵ Relativamente aos distúrbios depressivos, 101 pacientes (80,8%) de 125 (59,2%) tiveram melhoria da sintomatologia.¹⁵ No que concerne à dor, 193 pacientes (52,5%) reportaram no início do estudo, numa escala de intensidade de dor, um valor muito elevado situado entre 8-10.¹⁵ Após os seis meses de tratamento, a intensidade reduziu de 9 (média entre doentes) para 5.¹⁵ Por conseguinte, a qualidade de vida também teve uma melhoria considerável, na medida em que, 148 pacientes (61,9%) reportaram uma qualidade do sono, apetite e atividade sexual aumentada.¹⁵

No ano de 2020, uma das investigações levada a cabo por Chaves *et al.*, no Brasil, envolveu 17 doentes fibromiálgicos do sexo feminino, num ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo.¹² O objetivo era avaliar os benefícios da administração sublingual de um extrato de canábis rico em THC, na proporção de THC:CBD ~ 48/1 (24,44 mg/mL THC | 0,51 mg/mL CBD).¹² O tratamento foi iniciado com uma gota diária de extrato de canábis, contendo cerca de 1,22 mg THC e 0,02 mg CBD, e os participantes foram avaliados no início do estudo e em intervalos de dez dias, durante oito semanas.¹² Neste período, a cada visita, tinham que preencher um FIQR que avaliava 10 aspetos: capacidade funcional, bem-estar, ausência de trabalho por incapacidade, capacidade de trabalhar, dor, fadiga, cansaço matinal, rigidez, ansiedade e depressão.¹² A pontuação total do questionário variou de zero a cem, sendo que as pontuações mais altas significavam maior impacto, ou seja, diminuição da qualidade de vida do doente.¹² Após administração, o grupo com canabinóides reportou sonolência (87,5%), tonturas (25%), secura da boca (25%), melhoria do humor (25%) e da libido (12,5%).¹² Comparativamente ao grupo com placebo, a mudança no padrão de sono dos doentes no grupo com canabinóides foi considerado um aspeto positivo, uma vez que a maioria dos doentes sofria de insónias e distúrbios do sono.¹² Na

generalidade, após as oito semanas de tratamento, a pontuação do FIQR foi mais baixa no grupo com canabinóides.¹² Comparando as pontuações médias dos questionários numa análise pré e pós-estudo, o grupo com canabinóides apresentou uma redução significativa da pontuação, passando de 75,5 para 30,5 pontos, enquanto o grupo com placebo manteve a sua pontuação.¹² Além disso, numa análise isolada dos aspetos do FIQR, o grupo com *canábis* apresentou redução nos valores médios de bem-estar, dor e fadiga, enquanto o grupo com placebo apresentou redução nos valores médios do aspeto depressão.¹²

Como descrito, o quadro sintomatológico da FM é muito distinto, sendo notório as queixas dos doentes sobre diversos sintomas.¹² Durante o presente estudo, o impacto positivo da terapêutica com canabinóides é evidente, resultando num aumento do bem-estar geral do doente, da energia para a execução de tarefas diárias, redução da fadiga, da frequência e intensidade da dor.¹²

Simultaneamente, um outro estudo, neste caso alemão, avaliou os efeitos analgésicos do THC, administrado por via oral em nove doentes com FM, num período de três meses, com doses diárias de (2,5-15) mg.¹² Todos os participantes relataram redução da dor sentida provocada pelos mecanismos internos do organismo, assim como em sessões de dor provocada experimentalmente.¹² Por sua vez, outro estudo realizado com 40 participantes no Canadá demonstrou que a Nabilona, canabinóide sintético que mimetiza o Δ^9 -THC, reduzia a dor e melhorava a qualidade de vida dos doentes fibromiálgicos.¹²

Em conclusão, é possível demonstrar que os canabinóides são efetivos e uma opção segura no tratamento da dor crónica e outra sintomatologia associada à FM, nomeadamente na redução da intensidade da dor e aumento da qualidade de vida do doente.⁵⁴ Por outro lado, a existência de poucos efeitos adversos comprova que o seu uso possa ser vantajoso.⁵⁴

3.2.2.4. Efeitos Secundários

A informação robusta sobre os efeitos secundários dos produtos à base de Canábis, ou mesmo dos seus constituintes isolados ainda necessita de mais estudos, no entanto, sendo o uso da planta também associado ao consumo recreativo, estão descritos riscos para a saúde humana, assim como para a Saúde Pública.

A maioria dos utilizadores recreacionais procura os efeitos psicoativos que advém do processo de fumar, nomeadamente a sensação prazerosa, o relaxamento e o aumento da perceção sensorial.⁵⁹ Porém, esta sensação de bem-estar pode dar lugar à ansiedade e à

disforia, tornando-se evidente a criação de um ciclo de dependência, quando não se utiliza a planta para os fins corretos. Podem desenvolver-se, durante alguns dias ou semanas, vários efeitos indesejados, particularmente cansaço, tonturas e efeitos cardiovasculares e psicoativos.⁵⁹ Os sintomas de abstinência, inquietação, insónias, aumento da transpiração e perda de apetite, só se observam nos utilizadores que têm um consumo extremamente elevado, sendo que se podem encontrar algumas semelhanças com os utilizadores que cessam o tabaco.⁵⁹

Assim, para os canabinóides também se verificam efeitos físicos frequentes como cansaço, tonturas, taquicardia, hipotensão ortostática, boca seca e o relaxamento muscular.⁵⁹ A nível psicológico, podem conduzir à redução no desempenho cognitivo e psicomotor, euforia, falhas de memória e à má perceção do tempo.⁵⁹ Vários estudos indicam até que o consumo elevado pode conduzir a deficiências cognitivas irreversíveis, quando o uso não é para fins terapêuticos.⁵⁹ Adicionalmente, alguns estudos sugerem que o seu consumo em excesso pode acelerar o desenvolvimento de cirroses em doentes com hepatite C, aumentar o risco de enfartes do miocárdio, devido aos efeitos vasculares dos canabinóides, bem como aumentar o risco de os doentes apresentarem psicoses.^{8, 59}

4. Conclusão e Perspetivas Futuras

A existência de um número elevado de etiologias possíveis que fundamentam o quadro clínico e sintomatológico da FM garante, conseqüentemente, um número considerável de opções de tratamento, incluindo também a possibilidade de recurso aos canabinóides.

Face ao apresentado, é possível concluir que a maioria dos doentes que experienciaram dor podem também recorrer ao tratamento com canabinóides que na generalidade dos estudos apresenta também uma melhoria significativa na sua qualidade de vida. Reconhecendo a dor músculo-esquelética generalizada como o principal sintoma nos doentes FM, é possível observar que, após tratamento, essencialmente com CBD, houve um aumento do seu limiar, conduzindo a períodos dolorosos muito menos intensos e, conseqüentemente, mais bem suportados pelo doente. Adicionalmente, foi possível observar que os canabinóides não são só vantajosos na dor crónica, como também na atenuação de outra sintomatologia associada ao quadro clínico da FM. Assim, nos doentes onde os distúrbios do sono, fadiga e problemas do foro psíquico eram uma constante, evidenciou-se um benefício na redução destes sintomas, conferindo uma qualidade de vida aumentada.

Contudo, importa considerar os efeitos adversos (ainda que numa percentagem pequena) que advêm da administração deste tipo de produtos descritos nos estudos apresentados, tais como: tonturas, boca seca, náuseas e vômitos, entre outros. Neste panorama, é essencial estabelecer uma relação benefício/risco para determinar o uso com qualidade, eficácia e segurança, para garantir a melhoria da condição destes doentes.

Outro aspeto fundamental que importa realçar, engloba um conjunto de limitações que podem comprometer a veracidade dos resultados apresentados. Dentro destas, podemos considerar a amostra pouco representativa, o curto período de tratamento, a realização concomitante de outras terapêuticas farmacológicas e a heterogeneidade da doença.

Os canabinóides são agentes terapêuticos promissores no tratamento da dor crónica e outra sintomatologia associada à FM, pelo que é fulcral realizar mais estudos e investigação para que se estabeleça com maior rigor uma relação causal entre os efeitos terapêuticos destes e os mecanismos da FM.

A FM não atinge todos de igual forma, podendo manifestar-se de maneiras totalmente distintas e por diversos mecanismos. Neste sentido, deve-se continuar a trabalhar para garantir a uniformização e a reprodutibilidade do tratamento a nível mundial.

5. Referências Bibliográficas

1. CUF - **O complexo universo das doenças reumáticas.** (2020). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.cuf.pt/mais-saude/o-complexo-universo-das-doencas-reumaticas>
2. ATLAS DA SAÚDE - **Doenças reumáticas: as doenças crónicas mais frequentes, a maior causa de incapacidade e reformas antecipadas.** (2021). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.atlasdasaude.pt/artigos/doencas-reumaticas-doencas-cronicas-mais-frequentes-maior-causa-de-incapacidade-e-reformas>
3. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - **Trastornos musculoesqueléticos.** (2021). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
4. CUF - **Reumatismo.** (2020). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.cuf.pt/saude-a-z/reumatismo>
5. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Doenças Reumáticas.** (2020). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.dgs.pt/saude-a-a-z.aspx?v=%3d%3dBAAAAB%2bLCAAAAAABABLszU0AwArkI0aBAAAAA%3d%3d#saude-de-a-a-z/doencas-reumaticas>
6. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas.** (2005). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.dgs.pt/areas-em-destaque/plano-nacional-de-saude/programas-nacionais/programa-nacional-contras-as-doencas-reumaticas-pdf.aspx>
7. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Dor.** (2020). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.dgs.pt/saude-a-a-z.aspx?v=%3d%3dBAAAAB%2bLCAAAAAABABLszU0AwArkI0aBAAAAA%3d%3d#saude-de-a-a-z/dor>
8. BERGER, Amnon A. *et al.* - Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology.** ISSN 1532169X. 34:3 (2020) 617–631.
9. MAZZA, Manuela - Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: a retrospective, open-label case series. **Journal of Cannabis Research.** ISSN 2522-5782. 3:1 (2021).
10. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY - **Fibromyalgia.** (2021). [Acedido a 17 de maio de 2021]. Disponível em <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient->

11. CAMERON, Erinn C.; HEMINGWAY, Samantha L. - Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015–2019). **Journal of Cannabis Research**. 2:1 (2020).
12. CHAVES, Carolina; BITTENCOURT, Paulo Cesar T.; PELEGRINI, Andreia - Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Pain Medicine (United States)**. ISSN 15264637. 21:10 (2020) 2212–2218.
13. SIRACUSA, Rosalba *et al.* - **Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update**. ISBN 3990676520.
14. WALITT, Brian *et al.* - Cannabinoids for fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469493X. 2016:7 (2016).
15. SAGY, Iftach *et al.* - Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 8:6 (2019) 807.
16. QUEIROZ, Luiz Paulo - Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**. ISSN 15343081. 17:8 (2013).
17. PAPANICOLAOU, G. D.; MCCABE, S. J.; FIRRELL, J. - The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population. **Journal of Hand Surgery**. ISSN 03635023. 26:3 (2001) 460–466.
18. STEEDS, Charlotte E. - The anatomy and physiology of pain. **Surgery**. ISSN 0263-9319. 27:12 (2009) 507–511.
19. JULIEN, Nancy *et al.* - Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. **Pain**. 114 (2005) 295–302.
20. CASEIRO, Manuel - Fisiopatologia da Dor. [s.d.].
21. HARRIS, Richard E. *et al.* - Elevated Insular Glutamate in Fibromyalgia Is Associated With Experimental Pain. **Arthritis & Rheumatism**. 60:10 (2009) 3146–3152.
22. LITTLEJOHN, Geoffrey; GUYMER, Emma - Neurogenic inflammation in fibromyalgia. **Seminars in Immunopathology**. (2018) 291–300.
23. COACCIOLI, Stefano; VARRASSI, Giustino - Fibromyalgia: Nosography and Therapeutic Perspectives. [s.d.].
24. RUSSELL, I. Jon *et al.* - Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in

- fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**. ISSN 15290131. 35:5 (1992) 550–556.
25. CLAUW, Daniel J. - Fibromyalgia: A clinical review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 311:15 (2014) 1547–1555.
 26. SLUKA, Kathleen A.; CLAUW, Daniel J. - Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. **Neuroscience**. ISSN 18737544. 338 (2016) 114–129.
 27. STAUD, Roland *et al.* - Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Pain**. ISSN 0304-3959. 145:1–2 (2009) 96–104.
 28. ARNOLD, Lesley M. - Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. **Arthritis Research and Therapy**. ISSN 14786354. 8:4 (2006).
 29. SCHWARZ, Marcus J. *et al.* - Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. **Neuroscience Letters**. ISSN 03043940. 259:3 (1999) 196–198.
 30. HELMS, G. *et al.* - Increased thalamus levels of glutamate and glutamine (Glx) in patients with idiopathic generalised epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. ISSN 00223050. 77:4 (2006) 489–494.
 31. MICHEVA, Kristina D.; TAYLOR, Charles P.; SMITH, Stephen J. - Pregabalin reduces the release of synaptic vesicles from cultured hippocampal neurons. **Molecular Pharmacology**. ISSN 0026895X. 70:2 (2006) 467–476.
 32. BEYDOUN, Ahmad; NASREDDINE, Wassim; ATWEH, Samir - Efficacy and tolerability of pregabalin in partial epilepsy. **Expert Review of Neurotherapeutics**. ISSN 14737175. 8:7 (2008) 1013–1024.
 33. SINGH, Lovedeep *et al.* - Possible Molecular Mediators Involved and Mechanistic Insight into Fibromyalgia and Associated Co-morbidities. **Neurochemical Research**. ISSN 15736903. 44:7 (2019) 1517–1532.
 34. KADETOFF, Diana *et al.* - Evidence of central inflammation in fibromyalgia - Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. **Journal of Neuroimmunology**. ISSN 01655728. 242:1–2 (2012) 33–38.
 35. WOOD, Patrick B. - Stress and dopamine: Implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. **Medical Hypotheses**. ISSN 03069877. 62:3 (2004) 420–424.

36. SCHMIDT-WILCKE, Tobias; CLAUW, Daniel J. - Fibromyalgia: From pathophysiology to therapy. **Nature Reviews Rheumatology**. ISSN 17594790. 7:9 (2011) 518–527.
37. ARNOLD, Lesley M. *et al.* - The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. **Arthritis and Rheumatism**. ISSN 00043591. 65:4 (2013) 1122–1128.
38. MICKLE, Aaron D.; SHEPHERD, Andrew J.; MOHAPATRA, Durga P. - **Sensory TRP channels: The key transducers of nociception and pain**. Progress in Molecular Biology and Translational Science. ISSN 18780814. 131 (2015) 73–118.
39. PATAPOUTIAN, Ardem; JULIUS, David - Scientific Background Discoveries of receptors for temperature and touch. (2021).
40. ÚBEDA-D'OCASAR, Edurne *et al.* - Pain and cortisol in patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. **Diagnostics**. ISSN 20754418. 10:11 (2020) 1–14.
41. GIESECKE, Thorsten *et al.* - The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. **Arthritis and Rheumatism**. ISSN 00043591. 52:5 (2005) 1577–1584.
42. IRWIN, Michael R. *et al.* - Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. **Sleep**. ISSN 01618105. 35:4 (2012) 537–543.
43. HAACK, Monika; SANCHEZ, Elsa; MULLINGTON, Janet M. - Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. **Sleep**. ISSN 01618105. 30:9 (2007) 1145–1152.
44. ARNOLD, Lesley M. *et al.* - AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **Journal of Pain**. ISSN 15288447. 20:6 (2019) 611–628.
45. WOLFE, F., BRANCO, Jaime C. *et al.* - 1990 Criteria for Classification Fibro. **Arthritis and Rheumatism**. ISSN 00043591. 33 (1990) 160–172.
46. WOLFE, Frederick *et al.* - The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care and Research**. ISSN 21514658. 62:5 (2010) 600–610.
47. QUARTILHO, Manuel João R. - **Fibromialgia: Consenso e Controvérsia**. [s.d.]. (2004) 29:111-129
48. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE – **Abordagem Diagnóstica da Fibromialgia**. (2020). [Acedido a 16 de setembro de 2021]. Disponível em <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares->

normativas.aspx?cachecontrol=1635446188927

49. MYOS – **Tratamentos**. (2021). [Acedido a 16 de julho de 2021]. Disponível em <http://myos.pt/fibromialgia/tratamentos>
50. SCHMIDT-WILCKE, Tobias; DIERS, Martin - New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Fibromyalgia. **Biomedicines**. (2017) 1–11.
51. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION - **medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking**. Disponível em https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking_en
52. KLUMPERS, Linda E.; THACKER, David L. - A brief background on cannabis: From plant to medical indications. **Journal of AOAC International**. ISSN 10603271. 102:2 (2019) 412–420.
53. BONINI, Sara Anna *et al.* - Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 18727573. 227:May (2018) 300–315.
54. DONK, Tine Van De *et al.* - An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. **Pain**. 160 (2019) 860–869.
55. DUTRA, Rafael C. - Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. **Molecules**. (2020) 1–47.
56. GAONI, Y.; MECHOULAM, R. - Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal of the American Chemical Society**. ISSN 15205126. 86:8 (1964) 1646–1647.
57. Deliberação N.º 11/CD/2019, de 31 de janeiro de 2019.
58. YASSIN, Mustafa; ROBINSON, Dror - Effect of Adding Medical Cannabis Treatment (MCT) to Analgesic Treatment in Patients with Low Back Pain related to Fibromyalgia: An Observational Cross-over Single Center Study. **International Journal of Anesthesiology & Pain Medicine**. 03:01 (2017) 3–10.
59. GROTENHERMEN, Franjo; MÜLLER-VAHL, Kirsten - The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. **Deutsches Ärzteblatt International**. 109 (2012) 495–501.

60. MACFARLANE, G. J. *et al.* - EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases.** (2017) 318–328.
61. SCHMIDT-WILCKE, T.; CLAUW, D. J. - Pharmacotherapy in fibromyalgia (FM) - Implications for the underlying pathophysiology. **Pharmacology and Therapeutics.** ISSN 01637258. 127:3 (2010) 283–294.

Anexos

Tabela I – Terapêuticas não farmacológicas mais comuns

Após o diagnóstico de FM, torna-se fulcral capacitar os doentes sobre a doença e os tratamentos disponíveis, através de reuniões com outros doentes, profissionais de saúde e familiares, por forma a partilhar experiências e a instruir sobre o seu papel no controlo da doença.^{28, 36} Também são ensinadas técnicas de relaxamento e o encorajamento à prática de atividade física.²⁸

Capacitação

Terapêutica não farmacológica mais importante na gestão da FM.⁴⁹ É aconselhável exercício físico aeróbico de baixa intensidade, tais como caminhadas, natação, hidroterapia, bicicleta estática, dança, entre outros.^{28, 49} Melhoria do tónus muscular, redução da dor, aumento das funcionalidades físicas, favorecimento da coordenação motora nas atividades diárias, melhoria dos distúrbios do sono e, a longo prazo, os estudos comprovam que ocorre melhoria da fadiga.^{28, 49} Deve-se adequar às possibilidades de cada doente, garantindo conforto e relaxamento na sua prática. Pode provocar agravamento da dor e da fadiga, nos primeiros meses da prática.⁴⁹

Exercício Físico

Técnica psicoterapêutica mais comum, para além da terapia psicodinâmica ou psicoanálise.⁴⁹ É um programa educacional, com o objetivo de fornecer ferramentas aos doentes para controlar as emoções negativas que podem conduzir a períodos mais intensos de dor.⁴⁹ Tem como intuito melhorar o estado de saúde físico e mental, através da identificação e troca de pensamentos e atitudes negativas por positivas.⁴⁹

Terapia Cognitiva

Comportamental

Outras

Fisioterapia, Acupuntura, Yoga, Eletroestimulação Transcutânea Elétrica Nervosa (TENS), Nutrição/Dieta, *Tai chi*, entre outras.^{25, 28, 36}

Abreviaturas: FM, Fibromialgia; TENS, Eletroestimulação Transcutânea Elétrica Nervosa

Tabela 2 – Principais fármacos utilizados no tratamento da FM

Fármaco	Classe Terapêutica	Mecanismo de Ação	Evidência Científica
Amitriptilina	ADT	Inibição da 5-HT pré-sináptica e do transportador de NA; Antagonista do receptor adrenérgico α -1, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , HI e da mACh;	Primeira linha no tratamento da FM. ⁴ Em doses baixas há melhoria dos sintomas de dor, distúrbios do sono e a fadiga, pelo aumento da concentração intrasináptica de 5-HT e NA. ^{8, 50, 60}
Cloridrato de Ciclobenzaprina	ADT; Relaxante Muscular;	Inibição da 5-HT pré-sináptica e do transportador de NA; Antagonista do receptor 5-HT _{2A} ;	Melhora a qualidade e a duração do sono, ⁸ Não foram encontradas evidências na melhoria da dor e da fadiga nos <i>tender points</i> ; ⁸ O seu benefício é reduzido se o uso for prolongado; ²³ Ocorrência de efeitos secundários devido à interação adrenérgica, colinérgica e histaminérgica. ^{8, 60}
Fluoxetina	ISRS	Inibição seletiva da recaptação da 5-HT	Melhora a qualidade do sono e os distúrbios depressivos, devido à sua forte ação antidepressiva; ²³ Menos eficaz que os ADT, realçando a importância da NA na ação analgésica. ^{50, 60}
Venlafaxina	IRSN		Reduz a dor, apesar das suas propriedades antidepressivas e ansiolíticas. ²³ Não melhora a dor nos <i>tender points</i> . ²³ Ação mais efetiva em doses elevadas. ^{8, 60}
Duloxetina	IRSN; Antidepressivo;	Inibição seletiva da recaptação da 5-HT e NA	Mais seletivo, com menos efeitos secundários e maior tolerabilidade. ⁸ Efetivo na redução da dor e fadiga. ^{23, 60}
Milnaciprano	IRSN; Antidepressivo;		Efetivo na redução da dor. ²³ Por apresentar maior efeito noradrenérgico que a duloxetina, é melhor na redução dos outros sintomas, nomeadamente a fadiga, problemas de memória, depressão e distúrbios do sono. ^{8, 23, 60} Potencial risco de hipertensão. ⁸
Pregabalina	Anticonvulsivante	Modulador da subunidade α ₂ - δ dos canais de cálcio pré-sinápticos dependentes de voltagem, reduzindo a	1º fármaco aprovado pela FDA para a FM. ⁶¹ Melhora a dor neuropática, distúrbios do sono e a fadiga. ^{8, 23, 50, 60} Sem evidência para a melhoria dos distúrbios depressivos. ⁶¹

Gabapentina	concentração de cálcio nos terminais nervosos. Consequentemente, reduz a libertação de GLU e SP;	Indicado em doentes neuropáticos e fibromiálgicos. ^{8, 50}
Tramadol	<p>Agonista parcial dos recetores μ;</p> <p>Inibição do <i>reuptake</i> de NA e 5-HT e estimulação da libertação da 5-HT pré-sináptica;</p> <p>Analgésico central não opióide</p>	<p>Redução da dor.²³ Pode levar à dependência e provocar náuseas e sonolência.²³ Alguns estudos sugerem que apresenta menor eficácia no tratamento da dor crónica, sendo o risco-benefício pior do que com outras classes terapêuticas.²⁵ Pode ser administrado associado ao paracetamol.²⁵</p>

Abreviaturas: 5-HT, Serotonina; ADT, Antidepressivo Tricíclico; FDA, do inglês *Food and Drug Administration*; FM, Fibromialgia; GLU, Glutamato; HI, Histamínico; ISRS, Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; IRSN, Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; mACH, Acetilcolina; NA, Noradrenalina; SP, Substância P.