



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Farmácia dos Clérigos

Maria Rita Branco Garcia

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

Relatório de Estágio Profissionalizante



Farmácia dos Clérigos

19 de abril de 2021 a 26 de agosto de 2021

Maria Rita Branco Garcia

Orientador : Dra. Catarina Mesquita

Dra. Helena Magalhães

Dra. Helena Gomes dos Santos

Tutor FFUP: Prof. Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza

Outubro de 2021

Declaração de integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 22 de setembro de 2021

Maria Rita Branco Garcia

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e à Universidade dos Açores por me terem acolhido ao longo do meu percurso académico. Agradeço ao meu tutor de estágio, o Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, pela disponibilidade, ajuda e acompanhamento ao longo do estágio especialmente durante o desenvolvimentos dos projetos.

A toda a equipa da Farmácia dos Clérigos, pela disponibilidade, ajuda e por me terem recebido tão bem e proporcionado imensos momentos de aprendizagem, crescimento e diversão.

À minha família, especialmente aos meus pais e irmão, e aos meus amigos.

Resumo

Com o terminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é indispensável a realização de um estágio profissionalizante em farmácia comunitária. Assim, ao longo de aproximadamente 4 meses, tive a oportunidade de estagiar na Farmácia dos Clérigos, sob orientação da Dra. Catarina Mesquita, sendo esta etapa de final de curso essencial para adquirir uma visão mais realista da profissão farmacêutica, colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico e desenvolver novas competências tanto a nível profissional como pessoal.

Este relatório tem como propósito relatar as diversas atividades desenvolvidas ao longo do estágio, encontrando-se dividido em duas partes. Na primeira parte, é feita a descrição das atividades inerentes à Farmácia dos Clérigos e o enquadramento legal em vigor destas. É dado o meu relato das atividades que pude desenvolver em cada uma das áreas ao longo destes meses, desde a realização, receção e armazenamento de encomendas até ao atendimento ao público, aconselhamento farmacêutico e produção de medicamentos manipulados.

Relativamente à segunda parte, nesta são apresentados os três projetos que desenvolvi ao longo deste estágio, juntamente com o enquadramento teórico ou prático que motivaram para a realização destes, assim como os objetivos de cada um.

Um dos projetos foi a realização de um inquérito para avaliar os comportamentos de fotoproteção dos utentes da Farmácia dos Clérigos e a opinião destes sobre a introdução de um novo serviço farmacêutico.

O segundo projeto consistiu na realização de uma formação para apresentar aos membros da equipa do balcão acerca da utilização de cremes despigmentantes para o tratamento da hiperpigmentação.

Por último, foi também realizado um folheto informativo sobre os cremes despigmentantes produzidos na Farmácia dos Clérigos, para serem fornecidos aos utentes que utilizem estes produtos.

Índice

Declaração de integridade	III
Agradecimentos	IV
Resumo	V
Índice de figuras	VIII
Índice de tabelas.....	VIII
Índice de anexos.....	VIII
Lista de abreviaturas	IX
1. Introdução	1
2. Farmácia dos Clérigos	2
2.1. Localização, público alvo e horário de funcionamento	2
2.2. Recursos humanos.....	2
2.3. Infraestruturas da farmácia	2
2.3.1. Espaço exterior da FC.....	2
2.3.2. Espaço interior da FC.....	3
2.4. Sistema informático.....	5
3. Fontes de informação	6
4. Gestão de medicamentos	6
4.1. Realização de encomendas	6
4.2. Receção de encomendas	8
4.3. Armazenamento.....	9
4.4. Gestão de prazos de validade.....	9
4.5. Gestão de <i>stocks</i>	10
4.6. Devoluções	10
5. Dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos	10
5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica.....	11
5.1.1. Validação de Prescrições Médicas.....	12
5.1.2. Sistemas de Comparticipação de Medicamentos.....	13
5.1.3. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	13
5.1.4. Conferência de receituário.....	14
5.1.5. Medicamentos Manipulados.....	14
5.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica.....	16
5.3. Outros produtos farmacêuticos	17
5.3.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal	17
5.3.2. Medicamentos e produtos de uso veterinário	18

5.3.3.	Dispositivos médicos.....	18
5.3.4.	Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial	19
5.3.5.	Artigos de puericultura.....	20
6.	Outros serviços de saúde prestados na Farmácia dos Clérigos	20
7.	Formações	20
Parte II-Projetos desenvolvidos ao longo do estágio.....		21
Projeto I: Realização de um inquérito para averiguar os “comportamentos de fotoproteção e introdução de um novo serviço farmacêutico”		21
1.	Enquadramento e objetivo do projeto:.....	21
2.	Cancro da pele	21
2.1.	Fisiopatologia.....	21
2.2.	Carcinoma basocelular:	22
2.3.	Carcinoma de células escamosas:	23
2.4.	Melanoma:	24
2.5.	Fatores de risco	25
2.6.	Medidas preventivas.....	25
3.	Papel do farmacêutico na prevenção e deteção precoce e vantagens da introdução de um novo serviço farmacêutico nas farmácias comunitárias	25
4.	Inquérito.....	26
4.1.	Protocolo de experimentação:.....	26
4.2.	Resultados e discussão	27
5.	Conclusão	30
Projeto II: Formação interna: Utilização de cremes despigmentantes no tratamento da hiperpigmentação		31
1.	Enquadramento teórico e objetivos	31
2.	Hiperpigmentação	31
3.	Produção de melanina	33
4.	Cremes despigmentantes	33
4.1.	Compostos mais utilizados no tratamento da hiperpigmentação	34
4.1.1.	Hidroquinona.....	34
4.1.2.	Terapia tripla.....	34
4.1.3.	Novos compostos utilizados no tratamento da hiperpigmentação ..	35
4.2.	Possíveis efeitos secundários.....	36
4.3.	Cuidados a ter durante o tratamento	37
5.	Métodos	37
6.	Conclusão	37

Projeto III: Folheto informativo sobre a aplicação de cremes despigmentantes..	39
1. Enquadramento prático e objetivo do projeto:	39
2. Métodos	39
3. Resultados e conclusão	39
Conclusão global do relatório de estágio.....	40
Referências bibliográficas	41
Anexos	47

Índice de figuras

Imagem 1- CB nodular.....	23
Imagem 2- CB do tipo superficial.....	23
Imagem 3- CB do tipo morfeiforme.....	23
Imagem 4- CCE.....	24
Imagem 5- Melanoma.....	24
Gráfico 1- Distribuição dos utentes por faixas etárias.....	27
Gráfico 2-Distribuição dos utentes pelos diferentes fotótipos.....	27
Gráfico 3-Frequência de utilização de protetor solar.....	28
Gráfico 4-Fator de proteção solar utilizado pelos utentes.....	28
Gráfico 5- Historial familiar de cancro da pele.....	29
Gráfico 6- Avaliação dos hábitos de avaliação médica.....	29
Gráfico 7- Periodicidade da realização de avaliações médicas.....	29
Gráfico 8- Existência de hábitos de autoavaliação.....	30
Gráfico 9- Recetividade dos utentes à introdução de um novo serviço farmacêutico..	30

Índice de tabelas

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio.....	1
Tabela 2- Parâmetros avaliados e vigiados pelos utentes.....	30

Índice de anexos

Anexo I: Questionário sobre os comportamentos de fotoproteção e introdução de um novo serviço farmacêutico.....	47
--	-----------

Anexo II: Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Utilização de cremes despigmentantes para o tratamento da hiperpigmentação”	48
Anexo III: Folheto informativo sobre os cremes despigmentantes.....	55

Lista de abreviaturas

CB	→ Cancro Basocelular
CCE	→ Carcinoma das Células Escamosas
CNP	→ Código Nacional do Produto
DCI	→ Denominação Comum Internacional
DM	→ Dispositivo Médico
FC	→ Farmácia dos Clérigos
FI	→ Folheto Informativo
FPS	→ Fator de Proteção Solar
HPI	→ Hiperpigmentação Pós-Inflamatória
IMC	→ Índice de Massa Corporal
INFARMED	→ Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	→ Imposto sobre Valor Acrescentado
Lab 1	→ Laboratório 1
Lab 2	→ Laboratório 2
MM	→ Medicamentos Manipulados
MNSRM	→ Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	→ Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MPUV	→ Medicação Para Uso Veterinário
MSRM	→ Medicamento Sujeito a Receita Médica
PCHC	→ Produto Cosmético e Higiene Corporal
PF	→ Produto Farmacêutico
PVF	→ Preço de Venda à Farmácia
PV	→ Prazo de Validade
PVP	→ Preço de Venda ao Público
SI	→ Sistema Informático
SNS	→ Serviço Nacional de Saúde
UV	→ Ultravioleta

1. Introdução

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina com a realização de um estágio em farmácia comunitária, a principal área de atuação da profissão farmacêutica. Esta é uma oportunidade de pôr em prática muito do conhecimento adquirido ao longo dos 5 anos de estudo, sendo este o primeiro contacto com a realidade profissional, o mercado de trabalho e as atividades farmacêuticas.

Dado o elevado grau de proximidade à população, a farmácia comunitária é frequentemente o primeiro local de procura pelos utentes para adquirir aconselhamento, tanto a nível preventivo como terapêutico, sendo fundamental a atividade dos farmacêuticos e profissionais de saúde na promoção da saúde e bem estar dos utentes.

O estágio foi realizado na Farmácia dos Clérigos (FC), sob orientação da Dr.^a Catarina Mesquita, ao longo de 4 meses, com início a 18 de abril de 2021 e fim a 26 de julho de 2021. O horário foi estipulado para 7 horas diárias, perfazendo assim 35 horas semanas, sendo este realizado nos dias úteis da semana entre as 10:00 e as 18:00, com uma hora de pausa para almoço, das 13:00 às 14:00. Quanto à organização do estágio, de 18 de abril até ao início de junho encontrava-me no atendimento ao balcão, nos meses de junho e julho estava no laboratório 2 de manipulados e em agosto passei a estar durante a manhã no laboratório 2 e à tarde no balcão. Para além disso, entre junho e agosto, no início da tarde passei a realizar os ensaios de uniformidade de massa relativos às cápsulas produzidas no laboratório 1 de manipulados. Assim, a tabela 1, em baixo representada, mostra o cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do meu estágio.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio

Atividades	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Armazenamento de encomendas	X	X	X		X
Receção de encomendas	X	X			X
Atendimento ao balcão	X	X	X		X
Preparação de medicamentos manipulados			X	X	X
Ensaio de uniformidade de massa das cápsulas			X	X	X
Formações	X	X			X
Projeto I: Questionário sobre os comportamentos de fotoproteção e possível introdução de um novo serviço farmacêutico na Farmácia dos Clérigos				X	X
Projeto II: Formação interna sobre os cremes despigmentantes				X	X
Projeto III: Folheto informativo sobre os cremes despigmentantes					X

2. Farmácia dos Clérigos

2.1. Localização, público alvo e horário de funcionamento

A FC está localizada em pleno centro da cidade do Porto, na Rua dos Clérigos, nº 46, 4050-204. Desde 1987, ano em que a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) atribuiu a licença de funcionamento, que esta iniciou as suas funções como FC, passando a introduzir a produção de medicamentos manipulados (MM) no ano de 1996(1), representando estes uma das principais componentes da FC. Dada à sua localização, perto de vários pontos de atração turística, comércio e transportes públicos, o público alvo é muito amplo e distinto, compreendendo turistas e utentes de passagem que habitem ou trabalhem perto.

A farmácia funciona de segunda a sexta-feira entre as 9:00 e as 19:30 continuamente, e aos sábados entre as 9:30 e as 19:00, com uma pausa para almoço entre as 13:30 e as 15:00, em concordância com o estipulado no Decreto-Lei n.º 172/2012 (2) e na Portaria n.º 14/2013 (3). Nos feriados e domingos a FC encontra-se encerrada.

2.2. Recursos humanos

A equipa da FC é constituída pelo administrador da farmácia, pela diretora técnica, que desde 1998 está a cargo da Dr^a Helena Maria Gomes dos Santos, pela farmacêutica adjunta, a Dr^a Catarina Mesquita, por mais 3 farmacêuticas, 9 técnicos de farmácia, 3 membros embaladores e 4 administrativos, obedecendo assim ao Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (4).

2.3. Infraestruturas da farmácia

A FC dispõe de diferentes áreas de trabalho distribuídas por 6 pisos (do -1 ao 4), cumprindo com o descrito na “Norma Geral sobre Instalações e Equipamentos do Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária” do manual de Boas Práticas de Farmácia.

2.3.1. Espaço exterior da FC

A FC encontra-se devidamente identificada através de um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA DOS CLÉRIGOS” e cruz verde. Na entrada está visível a direção técnica e horário de funcionamento da FC, assim como, informações sobre as farmácias do concelho em serviço permanente.

No lado direito do hall de entrada existem montras móveis de vidro com produtos expostos, consoante as campanhas que estão a decorrer na farmácia. Do lado esquerdo encontra-se uma porta de acesso aos vários pisos da farmácia, facilitando a entrada e saída da equipa assim como de algumas encomendas. Também existe uma máquina de venda automática, a *Pharmashop24*, onde estão disponíveis vários produtos farmacêuticos (PF), permitindo aos utentes ter acesso a estes 24 horas por dia, já que quando a FC encerra, a máquina fica virada para o exterior.

2.3.2. Espaço interior da FC

Como referido anteriormente, a FC compreende 6 pisos, sendo o piso -1 destinado ao armazenamento de materiais e matérias primas para uso nos laboratórios de manipulação, material de escritório e de limpeza. É nesta área que é dada a entrada e realizada a gestão destes materiais e matérias primas. Neste piso existe um segundo armazém, mais pequeno, destinado ao excedente dos produtos de dermocosmética e puericultura expostos no balcão de atendimento. É também neste armazém que se encontra o contentor da VALORMED, usado para a recolha da medicação fora de validade, das embalagens primárias ou secundárias e dos acessórios utilizados para facilitar a administração (colheres doseadoras, seringas doseadoras, conta gotas, entre outros).

Quanto ao balcão de atendimento, este encontra-se no piso 0, ao nível da rua sendo o principal acesso dos doentes à farmácia. Junto à entrada, encontra-se uma máquina de senhas de atendimento, com 4 opções de senhas, nomeadamente, A-Geral, B-General, C-Prioritário e D-Manipulados.

Na área de atendimento ao público, existe uma zona de espera, uma balança digital para determinação do peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e determinação da pressão arterial, 4 postos de venda e um gabinete de atendimento personalizado, o qual anteriormente destinava-se à determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, no entanto, atualmente está reservado para a realização de testes de pesquisa de antigénio para o diagnóstico do SARS-CoV-2.

Ao longo das prateleiras de exposição da farmácia estão apresentados vários produtos de dermocosmética, higiene oral, suplementos alimentares, produtos veterinários, produtos de puericultura, entre outros, ficando as gavetas atrás do balcão 1 e 2 reservadas para guardar medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de maior rotatividade, kits autoteste de pesquisa de antigénio SARS-CoV-2, pensos higiénicos e tampões, termómetros, testes de gravidez e protetores labiais, entre outros. Nesta zona, por norma, encontram-se os terminais móveis de pagamento, sendo a gestão automática do dinheiro realizada através de uma máquina *CashGuard®*.

Adjacente à zona de atendimento, encontra-se o *back office*. É aí que é feita a receção e conferência das encomendas de medicamentos, PF e dispositivos médicos (DM), assim como outras atividades concernes à gestão de produtos. Este espaço foi organizado segundo o princípio *kaizen*, tendo por isso sido definidas várias áreas, como a zona para os contentores de encomendas por rececionar, a zona para os contentores cujos produtos já foram rececionados, a zona onde se coloca a medicação, PF e DM que necessitam de ser armazenados e foi também elaborado um quadro *Plan-Do-Check-Act* (PDCA) da

metodologia *Kaizen*, onde estão discriminados os objetivos e metas periódicas, assim como o desempenho da equipa e outras informações pertinentes.

Existe também um frigorífico para guardar os produtos de frio e armários onde são colocados produtos como frascos de colheita, sprays, loções, mascaras de proteção, luvas, material de penso, material de ortopedia, óculos com graduação e óculos de sol. Para além disso, no *back office* existem estantes onde estão expostos os produtos cujo prazo de validade (PV) expira dentro de pouco tempo ou produtos com prioridade para escoar.

Quanto às gavetas de arrumação da medicação, estas encontram-se ao longo do corredor que faz a ligação entre o balcão de atendimento e o *back office*. Aqui o armazenamento dos produtos é realizado por forma farmacêutica, havendo gavetas reservadas para os comprimidos e cápsulas; soluções e suspensões orais; medicamentos de aplicação retal; medicamentos de uso vaginal; medicamentos oftálmicos; medicamentos de uso auricular; cremes pomadas e géis; injetáveis e pós para soluções orais. Também existem gavetas destinadas para acondicionar pilulas; produtos de protocolo da diabetes mellitus; inaladores; medicamentos estupefacientes e psicotrópicos; medicamentos de uso veterinário (de uso interno e externo); e MM.

Em todas as gavetas, os medicamentos estão disposto por ordem alfabética da denominação comum internacional (DCI) e por ordem crescente de dose.

No piso 1, encontra-se um armazém, onde são colocados os medicamentos, PF e DM excedentes, e os dois laboratórios de preparação de MM, sendo que o laboratório 1 (Lab 1) destina-se à manipulação de cápsulas enquanto no laboratório 2 (Lab 2) são produzidos cremes, pomadas, champôs, óleos, espumas e tónicos capilares, pós, papeis medicamentosos, suspensões, entre outros.

Relativamente à organização destes, o Lab 1 está dividido em várias zonas: antecâmara, na qual os operadores têm de vestir uma bata descartável, touca, máscara, viseira, proteções de sapatos e luvas; corredor; sala de pesagem de matérias primas, onde se encontram as matérias primas necessárias à manipulação, balanças semi-analíticas e material de pesagem; sala de mistura de pós e moagem; sala de encapsulação com capsuladores e material necessário à capsulação; e sala de acondicionamento, onde é feita a limpeza e contagem das cápsulas e rotulagem dos frascos.

No Lab 2 existem duas zonas: zona de equipamento semelhante à do Lab 1 e o laboratório de manipulação, equipado com balanças semi-analíticas e analíticas, unguator mecânico, laminador, agitadores mecânicos, *hotte*, câmara de fluxo laminar vertical, estufa e banho de água. Quanto aos materiais de acondicionamento e materiais de vidro e porcelana necessários para a manipulação, estes encontram-se arrumados em gavetas existentes ao longo das bancadas de trabalho. As matérias primas utilizadas neste laboratório, estão

todas devidamente identificadas e arrumadas em gavetas verticais com prateleiras numeradas ou no frigorífico, quando necessitam de ser conservadas no frio. Também existe um armário destinado a armazenar matérias primas com condições especiais de armazenamento, nomeadamente, o iodo, éter etílico, ácidos e bases fortes, entre outros. Ao logo da produção de MM são preenchidas fichas técnicas e fichas de qualidade e ambos os laboratórios estão devidamente equipados com sistemas de ventilação, de controlo e monitorização da temperatura e humidade, de modo a garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos.

No piso 2, localiza-se a sala de registo, onde é feita a receção e validação das receitas médicas, criação de fichas técnicas, preparação de rótulos e o registo dos ensaios de uniformidade de massa das cápsulas. Nesta sala é guardada toda a documentação relativa aos MM, nomeadamente fichas técnicas ordenadas por ordem de RT (número de registo de MM) e boletins de análise das matérias-primas, assim como, livros de consulta de informação, tal como, o Formulário Galénico Português, a Farmacopeia Portuguesa e o *Martindale*.

No piso 3 encontra-se o escritório da direção técnica e da administração da FC. Por último, no piso 4 localiza-se a copa e dois vestuários.

2.4. Sistema informático

Em relação ao sistema informático (SI), a FC utiliza o SIFARMA® - Módulo de Atendimento concebido pela Glintt® ,Global Intelligent Technologies, assim como o PcGest e o SAGE. Em certas situações também se utiliza SIFARMA® 2000, tal como, para a consulta do histórico de vendas, realização de transferências de produtos para outras farmácias, gestão de devoluções, gestão de *stocks* e controlo de prazos de validade.

No que toca ao SIFARMA® - Módulo de Atendimento, este resulta da atualização do SIFARMA® 2000, permitindo realizar várias das mesmas atividades que o software antigo, no entanto, de forma mais intuitiva e rápida. Este permite realizar operações concernes à gestão e logística dos produtos da farmácia, sendo usado para a realização de encomendas, para a receção destas, para regularização de notas de crédito, entre outras funções. Para além disso, facilita o atendimento, pois permite dispensar qualquer MNSRM, MSRM, e produtos de saúde, fornecendo informações científicas sobre os medicamentos, como por exemplo, a indicação terapêutica, a composição, a posologia, possíveis interações, efeitos secundários e contraindicações. Possibilita aceder ao histórico de medicação de cada utentes com ficha na FC, no qual está indicada a medicação e o laboratório que o paciente costuma adquirir, tornando o atendimento mais eficiente. Por último, facilita o processo de reserva, pois permite que estas sejam realizadas e faturadas no momento.

Relativamente aos MM, após a validação das prescrições médicas, é dada entrada da receita no PcGest e criada a ficha técnica da mesma. Este SI permite consultar fichas técnicas criadas anteriormente e editar as mesmas, criar e consultar fichas específicas para cada médico prescriptor ou cliente e aceder ao histórico destes, calcular o preço dos MM, emitir rótulos e faturas. Por fim, também é neste software que são introduzidos os dados dos ensaios de uniformidade das cápsulas

O SAGE é outro SI usado na FC, neste caso para auxílio na gestão de *stocks* das matérias-primas utilizadas nos laboratórios.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de contactar com todos estes programas, principalmente o SIFARMA® - Módulo de Atendimento no atendimento e gestão de encomendas, e o PcGest na venda de MM e na introdução dos dados para os ensaios de uniformidade de massa das cápsulas. Quanto ao SIFARMA® 2000, apenas o usava para fazer transferências de produtos para outras farmácias ou para a emissão de etiquetas, enquanto o SAGE, apenas observei a sua utilização. Também observei a introdução de prescrições médicas para produção de MM do Lab 2 no PcGest.

3. Fontes de informação

Dada a necessidade de o farmacêutico estar sempre informado e atualizado, e devido à constante introdução de novos fármacos, produtos farmacêuticos e DM é necessário garantir que este tem acesso a várias fontes de informação fidedigna. Assim, a FC dispõe da Farmacopeia Portuguesa, tal como descrito no Decreto-Lei n.º 307/2007 (4), possui o Prontuário Terapêutico, o *Martindale*, e o Índice Nacional Terapêutico, todos em formato de papel. Também tem acesso ao Resumo das Características dos medicamentos (RCM) em formato papel ou online, acedendo à plataforma Infomed disponibilizada pelo Infarmed. Quanto à informação relativa à medicação adquirida por importação com recurso a autorização de utilização excecional, esta é disponibilizada à farmácia pelo fornecedor (5), devendo estar escrita em português.

4. Gestão de medicamentos

De modo a garantir o bom funcionamento e a rentabilidade de uma farmácia, é essencial haver uma boa gestão de medicamentos para evitar o excesso ou a rutura de medicamentos. Assim sendo, o controlo dos *stocks* dos medicamentos, PF e DM representa um papel fundamental para garantir a satisfação das necessidades dos clientes e sem comprometer o bem estar económico da farmácia.

4.1. Realização de encomendas

A realização de encomendas, pode ser classificada em três tipos de encomendas: instantâneas, manuais e diárias. Atualmente, a FC trabalha com a Alliance Healthcare, a Cooprofar e com a Empifarma, sendo escolhido o fornecedor mais favorável, tendo em

conta o preço de venda à farmácia (PVF) do produto, a existência de campanhas ou descontos e a previsão de entrega. Por norma, os produtos chegam na entrega seguinte dos fornecedores, que pode ser na tarde do próprio dia ou no início do dia seguinte, consoante o momento do dia em que é feita a encomenda.

As encomendas instantâneas, normalmente acontecem durante os atendimentos quando determinado produto não se encontra na farmácia ou na eventualidade de não estar disponível em quantidade suficiente para satisfazer o pedido do utente. Nestes casos, é realizada a encomenda através do SIFARMA® - Módulo de Atendimento, tendo em conta os parâmetros referidos anteriormente e a disponibilidade dos produtos no fornecedor. A partir deste momento, a encomenda fica reservada para o utente, que pode realizar o pagamento desta no momento ou quando levantar a medicação. Apesar de ser facultativo o utente realizar o pagamento no momento da encomenda, esta prática é preferível pois evita que sejam feitas reservas sem posterior levantamento e pagamento das mesmas.

Neste tipo de encomendas, também pode ser usado o projeto “Via Verde do Medicamento”, que permite a aquisição de produtos de forma mais rápida, perante uma prescrição médica válida.

Por outro lado, também podem ser feitas encomendas manuais, as quais são feitas por via telefónica aos fornecedores ou diretamente ao fornecedor ou delegado de informação médica. Estas são realizadas com o propósito de adquirir uma elevada quantidade de produtos ou para aproveitar promoções ou campanhas existentes. Uma vez que a encomenda não é feita por via informática, posteriormente é necessário registar a encomenda no SIFARMA para que se possa proceder à receção dos produtos.

Quanto às encomendas diárias, estas são geradas automaticamente pelo SI no momento em que se atingem os *stocks* mínimos dos produtos. Como tal, o software gera uma encomenda com a quantidade necessária para atingir o *stock* máximo definido, devendo esta ser analisada e validada por um colaborador antes de serem submetidas.

Para além disso, a FC está integrada num grupo de farmácias, o grupo Moloni, o que permite que sejam efetuadas transferências de produtos entre as farmácias do grupo.

Por último, em relação às encomendas de matérias primas e materiais necessários para os laboratórios, estas podem ser realizadas por via telefónica ou através das plataformas online de cada laboratório, sendo a Fagron®, Guinama®, Acofarma®, José Mestre® e FarmaQuímica Sur SL® dos mais usados.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar várias encomendas instantâneas e observar a realização de encomendas diárias e manuais. Também pude realizar transferências eletrónicas de produtos que a FC tinha em stock para as farmácias do grupo Moloni.

No que toca a encomendas de matérias primas, ao longo do tempo de estágio que estive no Lab 2 a manipular, sempre que necessário pedia ou avisava os colaboradores responsáveis pela realização das encomendas para a aquisição de produtos que já se encontravam quase a terminar, de modo a evitar rutura de stock, e observei a realização de encomendas através das plataformas dos laboratórios.

4.2. Receção de encomendas

Ao chegarem à farmácia, as encomendas são colocadas nas zonas específicas para receção. Estas são entregues em contentores específicos e, em caso de frio, vêm isoladas em caixas térmicas próprias. Cada encomenda vem acompanhada da fatura e respetivo duplicado, onde está descrito o número da encomenda, o número da fatura, a data de emissão desta, o valor líquido e total da encomenda, assim como, a lista completa dos produtos pedidos, respetivo código nacional do produto (CNP), quantidade pedida e enviada, preço de venda ao público (PVP), PVF e imposto sobre o valor acrescentado (IVA).

Nesse momento deve ser realizada a conferência, receção e entrada no SI, para atualizar automaticamente os *stocks*. Caso a encomenda inclua produtos de frio, deve ser dada prioridade a estes, para garantir a estabilidade e qualidade dos produtos.

Para tal, são verificados os produtos nos contentores, as quantidades enviadas, a integridade das caixas, PV, PVP e PVF. Nos MNSRM, e em determinados produtos, é necessário confirmar o PVP, tendo em conta o PVF, o IVA e a margem da farmácia. No fim, verifica-se a existência ou não de custos de transporte e é confirmado se o valor total da encomenda coincide com o indicado na fatura.

Segundo a Lei n.º 25/2011, é obrigatória a indicação do PVP na rotulagem dos medicamentos, daí que seja necessário etiquetar todas as embalagens sem Preço Impresso na Cartonagem (6).

Quanto à conferência, receção e introdução no SI das encomendas de matérias primas e material para os laboratórios, estas são realizadas no piso -1, verificando os produtos, quantidades entregues e respetivos boletins de análise que acompanham as matérias-primas.

Desde o início do estágio até ao final deste, dava entrada de algumas encomendas que a FC recebia. Isto beneficiou-me imenso pois facilitou o processo de familiarização com os diversos medicamento, PF e DM vendidos na FC. Relativamente às encomendas de matérias primas e materiais para os laboratórios, apenas visualizei o processo de entrada destas encomendas e auxiliei a arquivar os boletins de análise, as guias de remessa e as notas de encomenda.

4.3. Armazenamento

Para que a qualidade dos medicamentos, PF ou DM seja assegurada, o armazenamento destes é feito com base nas recomendações e exigências de cada um, garantindo assim a conservação, estabilidade, eficácia e segurança destes. Assim, alguns dos fatores a ter em atenção são a temperatura e humidade, devendo ser monitorizados regularmente. Na FC, os produtos de frio são mantidos a temperaturas compreendidas entre os 2 e os 8°C enquanto os restantes são conservados entre 15-25°C e humidade inferior a 60%.

Em relação à organização de armazenamento, esta é feita como referido anteriormente, no ponto 2.3.2., devendo ser acondicionados de acordo com os seus PV segundo a metodologia FEFO, *First Expired, First Out*, que consiste em colocar os produtos com PV mais curto na frente para que sejam dispensados primeiro. Nos produtos sem PV fixado, adota-se a metodologia FIFO, *First In, First Out*, segundo a qual se devem vender os produtos mais antigos primeiro.

Tal como na receção de encomendas, a etapa de armazenamento dos medicamentos, PF e DM auxiliou a familiarizar-me com os diferentes produtos, as condições de armazenamento e a localização destes. Como tal, facilitou-me posteriormente no atendimento ao público e dispensa de medicação. Para além disso, tive a oportunidade de auxiliar no armazenamento de algumas matérias-primas e embalagens de acondicionamento de MM.

4.4. Gestão de prazos de validade

Mensalmente é impressa a lista de produtos cujo PV expira no próprio mês e nos próximos 3 meses. Esses produtos são colocados numa estante específica, podendo ser dispensados aos utentes, caso respeitem a duração do tratamento, ou podem ser devolvidos ao armazenista ou ao laboratório. Esta listagem é elaborada pelo SIFARMA no caso dos medicamentos, PF e DM, enquanto, nos produtos e matérias primas dos laboratórios, é através do PcGest e do SAGE.

Relativamente aos produtos que já se encontram fora do PV, em determinados casos, podem ser devolvidos aos laboratórios ou armazenistas ou, caso contrário, enviados para a VALORMED®. Nos laboratórios, quando o PV das matérias-primas expira, estas são encaminhadas para incineração.

Durante o estágio tive a possibilidade de auxiliar na verificação de PV por duas vezes, uma em abril e outra em agosto. Como tal, recolhi os vários produtos elencados na listagem emitida pelo SIFARMA, contendo todos os produtos cujo PV terminaria nos 3 meses seguintes. Nessa altura, também verificava os PV e contava o número de embalagens existentes para confirmar se existia algum erro relativamente à listagem.

4.5. Gestão de stocks

Níveis elevados de *stock* representam um incómodo espacial e económico, enquanto níveis reduzidos podem levar à rutura de *stock*, comprometendo o atendimento e o grau de satisfação dos utentes. Assim, é recomendado ter em atenção e consideração as características do público-alvo, do volume de vendas, espaço de armazém disponível, rotatividade, sazonalidade e campanhas promocionais dos produtos. Uma das vantagens do SIFARMA, é a opção de ser possível estabelecer um *stock* mínimo e máximo para cada produto, garantindo que quando esse *stock* mínimo é atingido é automaticamente inserido na listagem de produtos a encomendar posteriormente. No caso de matérias-primas usadas nos laboratórios para manipulação, o *stock* é atualizado pelo PcGest e pelo SAGE.

4.6. Devoluções

Para além das situações de expiração ou aproximação do final do PV, os medicamentos, PF e DM podem ser devolvidos aos fornecedores caso sejam enviados em más condições, caso se encontrem danificados, na eventualidade de recolha de lotes específicos ou produtos, a retirar do mercado pelo INFARMED ou pelo detentor da Autorização de Introdução no Mercado, entre outros.

O processo de devolução é realizado pelo SI, através da emissão de uma nota de devolução, em triplicado, assinada e carimbada pelo operador, na qual se identifica o produto e quantidade a devolver, a razão pela devolução e o número da fatura correspondente. O documento original e o duplicado são colocados juntamente com o produto a devolver, enquanto, o triplicado é arquivado na farmácia até que a devolução seja regularizada, devendo ser assinado e datado pelo estafeta responsável pela recolha dos produtos.

A situação fica regularizada informaticamente quando o fornecedor aceita ou recusa a devolução. Caso aceite, é emitida uma nota de crédito, que é posteriormente arquivada juntamente com o triplicado e descontada no pagamento seguinte, ou são enviados novos produtos. No entanto, se for negada, a farmácia assume o prejuízo.

Ao longo do estágio observei situações de devolução de produtos devido à proximidade do final do PV. Auxiliei na recolha e na contagem destes.

5. Dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos

A cedência de medicamentos, PF e DM, é uma das principais e mais importantes áreas de atividade do farmacêutico. Assim, é fulcral garantir que, quer mediante prescrição médica, em regime de automedicação ou por indicação farmacêutica, se verifica um elevado controlo e é realizada uma avaliação da medicação, de modo a garantir o bom uso dos medicamentos, identificar e resolver possíveis problemas relacionados com a medicação,

evitando possíveis resultados negativos associados à medicação e ainda promover a adesão à terapêutica.

Em todas estas situações, é necessário comunicar ao utente toda a informação necessária e adequada consoante o produto em questão, nomeadamente a posologia, a duração, possíveis efeitos secundários frequentes e cuidados adicionais a ter durante o tratamento, como tal, deve ser utilizada uma boa comunicação verbal, simples e de fácil compreensão, adaptada a cada utente.

De acordo com o Estatuto do Medicamento, os medicamentos dispensados podem ser classificados como MSRM ou MNSRM. Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, as farmácias podem também disponibilizar DM, medicação para uso veterinário (MPUV), produtos de cosmética e de higiene corporal (PCHC), produtos de alimentação especial, suplementos alimentares, produtos fitofarmacêuticos, entre outros.

No início do estágio foi-me explicado o funcionamento do SI, o procedimento para dispensar medicação com e sem prescrição médica e os fatores a ter em atenção durante o atendimento. Durante os primeiros dias, tive a possibilidade de observar e acompanhar os atendimentos realizados pelos restantes membros da equipa e, foi-me dada a oportunidade de atender ao público na segunda semana de estágio, sob supervisão, passando a poder atender sem supervisão no final dessa semana. No entanto, sempre que necessário pedia auxílio a algum dos colaboradores.

5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

MSRM, tal como indicado no nome, são aqueles que requerem obrigatoriamente uma prescrição médica válida para que possam ser dispensados. Por norma, os MSRM são aqueles que apresentam risco para o utente quando utilizados sem vigilância médica; quando são utilizados para fins diferentes aos que são destinados; caso detenham de substâncias ativas que causem efeitos que requerem monitorização; ou caso a sua administração for feita por via parentérica.

Estes podem ser classificados segundo o tipo de prescrição em que estão inseridos, nomeadamente, medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita especial e medicamentos de receita médica restrita. Os medicamentos de receita médica renovável, são os que se destinam ao tratamento de doenças crónicas ou a tratamentos prolongados, podendo ser adquiridos mais que uma vez sem necessidade de nova prescrição médica; os medicamentos de receita especial envolvem substâncias psicotrópicas, estupefacientes ou compostos novos, daí requererem maior controlo; e os medicamentos de receita médica restrita, destinam-se ao uso exclusivo hospitalar ou para doentes em tratamento ambulatorio.

5.1.1. Validação de Prescrições Médicas

Atualmente a prescrição de MSRM, pode ser realizada por 3 modos diferentes, através das prescrições eletrónicas desmaterializadas (receitas sem papel, sendo enviadas para o email ou contacto do utente, ou através de um guia de tratamento), das prescrições eletrónicas materializadas (receitas impressas em papel) ou das prescrições manuais. Segundo o Despacho n.º 2935 - B/2016, a prescrição por meios eletrónicos tornou-se obrigatória e pode ser feita através da emissão de uma receita eletrónica desmaterializada com o objetivo de aumentar a segurança no processo de prescrição, dispensa e facilitar a comunicação entre profissionais de saúde. No entanto, em determinadas situações, nomeadamente em caso de falência do SI ou nas prescrições ao domicílio, podem ser utilizadas prescrições manuais, até um máximo de quarenta por mês.

Quanto às prescrições eletrónicas desmaterializadas, para aceder à prescrição, são necessários três códigos: o número da receita, o código de dispensa e o código de opção. Nestas receitas não há limite de quantidade de medicamentos prescritos, existe apenas um máximo de duas embalagens por linha de prescrição em tratamentos de curta e média duração, ou de seis embalagens para tratamentos prolongados. Contrariamente, nas receitas eletrónicas materializadas, existe um limite máximo de quatro medicamentos ou PF diferentes prescritos, não podendo ser prescrito mais de duas embalagens por produto ou ser prescrito mais de quatro embalagens por receita.

Independentemente do tipo de prescrição utilizado, em todas tem de estar indicada a DCI da substância ativa, a dose, a forma farmacêutica, a quantidade prescrita, a posologia e duração do tratamento. Para além disso, também devem conter o número da receita, a data, validade da prescrição, o local de prescrição, o médico prescriptor e os dados do utente. Apenas nas receitas manuais, é necessário incluir a vinheta e assinatura do médico, assim como a vinheta ou carimbo do local de prescrição.

Como tal, para validar as prescrições, é necessário avaliar se estas incluem e cumprem todos os elementos acima referidos. Aí, o farmacêutico deve informar o utente dos medicamentos comercializados, inclusive os com o preço mais acessível que cumprem o descrito na receita médica, sendo que, as farmácias devem ter disponível, em *stock*, pelo menos três medicamentos diferentes com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, que pertençam aos cinco com preço mais baixo desse grupo.

Ao longo do estágio contactei com todo o tipo de prescrições, apesar de maioritariamente terem sido prescrições eletrónicas. Esta via é atualmente a mais utilizada, pois evita a ocorrência de erros, tanto no ato da prescrição, como no momento da dispensa do medicamento na farmácia. Outra vantagem é o facto de permitir ao utente levantar a medicação em momentos diferentes, não tendo de levantar a receita completa, consoante

a sua necessidade. Relativamente às prescrições manuais, por norma apenas contactava com elas quando os utentes traziam as prescrições para os MM.

5.1.2. Sistemas de Comparticipação de Medicamentos

De acordo com o Decreto-Lei n.º48-A/2010, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro, o sistema nacional de saúde (SNS) comparticipa medicamentos através de um regime geral ou através de um regime especial.

Estes regimes não são iguais para todos os cidadãos, adaptando-se às necessidades de cada um. No regime geral, o Estado comparticipa uma percentagem fixa do PVP do medicamento consoante a sua classificação farmacoterapêutica, existindo quatro possíveis escalões, cujas percentagens de comparticipação variam: A (90% de comparticipação), B (69% de comparticipação), C (37% de comparticipação) e D (15% de comparticipação).

Por outro lado, no regime especial, a comparticipação é feita com base nos beneficiários, patologias ou grupos específicos de utentes. Nestes, as prescrições devem estar assinaladas com um “R” ou com um “O”, caso se trate de um pensionista ou caso o regime especial de comparticipação se deva a patologias, respetivamente. Nos utentes pensionistas, é acrescida uma comparticipação de 5% ao escalão A e de 15% nos restantes escalões. Se o utente optar por um medicamento que seja dentro dos cinco mais baratos no mercado do mesmo grupo homogéneo, a comparticipação passa a 95% independentemente do escalão.

Para além dos regimes de comparticipação do SNS, existem subsistemas de saúde públicos ou privados de comparticipação, tais como a MULTICARE, a MEDIS, o Serviço de Assistência Médico Social (SAMS), entre outros.

5.1.3. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Dado o potencial aditivo destas substâncias, torna-se necessário um elevado controlo durante todo o circuito destes compostos, de modo a evitar a possibilidade de tráfico ou abuso destes. Como tal, segundo o Decreto de Lei n.º 15/93, a farmácia tem de guardar o registo de todas as dispensas destes medicamentos e, deve enviar mensalmente, ao Infarmed, um documento no qual estão elencados todos os medicamentos dispensados desta categoria. Caso a prescrição seja manual, é necessário tirar uma cópia para posteriormente ser enviada em anexo com o documento. Para além disto, é enviado anualmente, ao Infarmed, um documento no qual constam todos os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes dispensados nesse ano.

Relativamente ao *stock* destes produtos nas farmácia, por norma, são reduzidos e estes medicamentos estão armazenados num local reservado, à parte da restante medicação.

No momento da dispensa, é obrigatório o utente apresentar o seu cartão de cidadão, carta de condução ou passaporte, e é necessário introduzir no SI os dados do utente a que se

destina a medicação e do adquirente, caso não sejam a mesma pessoa. No fim da venda, imprime-se um talão de psicotrópicos e o seu duplicado. Após a venda, tanto a receita como o talão ficam arquivados na farmácia durante três anos.

Relativamente a estes medicamentos, foram poucas as situações de dispensa de psicotrópicos, no entanto, os que tive oportunidade de dispensar eram maioritariamente de buprenorfina 8 mg.

5.1.4. Conferência de receituário

A conferência de receituário consiste na verificação das receitas para avaliar se cumprem todos os requisitos necessários à sua validação. Este processo é feito mensalmente para que a FC possa receber o valor relativo à percentagem comparticipada.

Todas as receitas eletrónicas materializadas e receitas manuais com MSRM comparticipados devem ter impresso no verso o documento de faturação, com o PVP de cada medicamento, os encargos para o utente e a entidade comparticipante, devendo ser assinado pelo utente e assinado e carimbado pelo farmacêutico também. Estas receitas são então compiladas mensalmente em lotes de 30, com base no subsistema de saúde comparticipante. No final de cada mês procede-se ao fecho dos lotes.

Atualmente como são prescritas cada vez menos receitas manuais, adotando preferencialmente o uso das receitas eletrónicas desmaterializadas, este processo tornou-se cada vez mais facilitado, pois as receitas eletrónicas desmaterializadas não necessitam de conferência manual.

5.1.5. Medicamentos Manipulados

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, um medicamento manipulado define-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”(7), sendo uma fórmula magistral preparada de acordo com uma prescrição médica adaptada ao utente em questão, enquanto um preparado oficial é preparado segundo indicações compendiais. Quer se trate de uma fórmula magistral ou de um preparado oficial, o farmacêutico é responsável por garantir o cumprimento das boas práticas de preparação de medicamentos manipulados e assegurar a qualidade da preparação destes.

Por norma, este tipo de medicação é preparada quando não existe no mercado produtos com a mesma dosagem ou na forma farmacêutica pretendida; para uso pediátrico; para aplicação cutânea; e para doentes cujas condições de administração ou farmacocinética estejam alteradas.(8)

Assim sendo, para dispensar este tipo de medicação, é necessário que seja entregue na farmácia uma prescrição médica onde esteja descrita a composição do manipulado, as dosagens, quantidade a preparar e posologia. Aí o farmacêutico deve conferir e validar a

prescrição assim como fazer um orçamento pelo PcGest conforme os critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004 (9). Nessa altura, entra-se em contacto com o cliente para o informar sobre o orçamento e confirmar a autorização para proceder à manipulação deste.

É elaborada uma ficha técnica que tem de conter o nome do médico prescriptor, a identificação do utente, a data de validação, o manipulado a preparar, a forma farmacêutica pretendida, o número de identificação interno do manipulado a ser preparado (RT), o preço do MM, as matérias primas e materiais de acondicionamento a utilizar com as respetivas quantidades necessárias, lotes e PV de cada um, a técnica de preparação do MM e a descrição do rótulo (que deve conter a identificação da farmácia, da diretora técnica, do médico e do utente ou clínica, assim como a composição qualitativa e quantitativa do MM, PV do MM, número RT, via de administração e a posologia). Na ficha técnica existe também uma zona para registar as pesagens realizadas de cada matéria prima, os instrumentos utilizados ao longo da produção e a identificação do operador. No verso da ficha técnica encontra-se a ficha de qualidade que deve ser utilizada para conferir se o MM preparado está de acordo com as especificações. Por último, o MM é acondicionado e rotulado, devendo sempre ser colocada a etiqueta de “Manter fora do alcance das crianças” e etiquetas de instruções especiais, tais como, “Agitar antes de usar” ou de condições de conservação, por exemplo: “Manter no frigorífico”, de acordo com as características de cada manipulado. Nessa altura, cabe à diretora técnica ou à farmacêutica substituta fazer a dupla validação do MM preparado e assinar a ficha técnica também (7, 10).

Relativamente à dispensa de MM, esta é feita através do SI PcGest, o qual também permite emitir e imprimir o recibo da preparação. Nesta altura, o utente recebe o MM, o recibo original, a fatura (original e duplicada) e a fotocópia da prescrição médica. Quanto à receita original, esta juntamente com a ficha técnica fica arquivada na FC durante 3 anos.

Quanto à comparticipação, segundo o anexo do Despacho nº 18694/2010, alguns MM são comparticipados pelo SNS em 30 %, desde que o medicamento em questão não se encontre no mercado com a dose e forma farmacêutica pretendida, caso a dose ou a forma farmacêutica necessite de ser ajustada a uma determinada população especial ou na eventualidade de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos comerciais (11).

A produção e dispensa de MM é uma das principais atividades da FC. Ao longo do estágio tive a oportunidade de trabalhar no Lab 2, podendo preparar diversos manipulados, sempre com supervisão, nomeadamente: pós para uso podológico; soluções auriculares alcoólicas saturadas com ácido bórico; soluções para hiperidrose; diversas pomadas e géis, especialmente saliciladas ou enxofradas, assim como pomadas de ureia para aplicação nas unhas; pomadas de permetrina; tónicos, espumas, óleos e champôs para promover o

crescimento capilar; géis para promover o crescimento capilar das pestanas e sobrancelhas; soluto de Lugol; cremes de clotrimazol, gentamicina e betametasona; alguns cremes despigmentantes e alguns cremes analgésicos (estes foram realizados juntamente com um farmacêutico). Numa ocasião preparei papéis medicamentosos de alfuzosina a 2,5 mg, tive a oportunidade de observar a preparação de supositórios assim como de suspensões orais. Para além disso, pude preparar leite de magnésia, para fazer face ao esgotamento deste e produzir preparações base para stock interno para posterior uso na manipulação, tal como gel de metilcelulose, creme base olivem 1000, concentrado de parabenos, água de conservas, xarope simples, entre outras. Por último, além de preparar MM tanto para utentes particulares como para clínicas, também realizei um manipulado de éter com iodofórmio para uso animal. Durante o tempo em que estive no Lab 2 tinha a responsabilidade de registar duas vezes ao dia a temperatura e a humidade do laboratório e do frigorífico.

Quanto ao Lab 1, apenas pude realizar os ensaios de uniformidade de massa de acordo com o descrito na Farmacopeia Portuguesa 9.1.

Em relação à dispensa no balcão, tive a oportunidade de dispensar vários manipulados de ambos os laboratórios. Inicialmente achava um pouco confuso a utilização do PcGest e saber quais os documentos a entregar ao utente, no entanto, com a prática, passado um tempo já sabia fazer a dispensa destes produtos sem auxílio.

5.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Relativamente aos MNSRM, estes não necessitam de prescrição médica para serem dispensados. São maioritariamente utilizados para a prevenção, alívio e tratamento de problemas menores, sendo responsabilidade do farmacêutico orientar o utente para garantir a sua segurança e eficácia da terapêutica.

Segundo o Decreto-Lei nº 238/2007, alguns destes medicamentos podem ser dispensados para além da farmácia, no entanto, existe um grupo de medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) que são comparticipados e de venda exclusiva nas farmácia devido à necessidade de intervenção farmacêutica aquando da dispensa (12).

Relativamente ao PVP, este é estabelecido em regime livre. No caso de MNSRM comparticipados, à semelhança dos MSRM, o seu PVP é fixo por decreto-lei. No entanto, estes apenas são comparticipados caso sejam adquiridos na farmácia com uma prescrição médica (12).

Ao longo do estágio, foram vários os atendimentos que envolveram dispensa de MNSRM. Estes atendimentos eram maioritariamente derivados de dores, constipações, tosse, alergias, alterações no transito intestinal, cólicas menstruais, azia e refluxo, micoses,

queimaduras de primeiro grau e devido a picadas de insetos. Em todos estes, procurava sempre explicar ao utente como tomar a medicação e responder as dúvidas que estes pudessem ter. Apesar disso, em várias ocasiões pedi ajuda aos colaboradores para dispensar o MNSRM mais adequado, o que facilitou posteriormente em atendimentos semelhantes. Em determinadas situações os utentes procuravam aconselhamento na FC, no entanto, era recomendada a ida ao médico. Um exemplo desta situação, foi o caso de um turista que procurou aconselhamento para o tratamento de umas manchas que apresentava nas mãos, no entanto, este referiu que estas manchas apenas costumavam aparecer quando o seu sistema imunológico se encontrava mais debilitado. Tendo em conta esta informação, foi recomendado que o utente procurasse ajuda médica, pois a dispensa de algum MNSRM poderia comprometer a sua segurança. Outra situação verificou-se com um utente que apresentava dores de garganta especialmente ao engolir, há cerca de quatro dias. Neste caso apesar de ter sido dispensado um colutório de hexetidina e ibuprofeno, foi explicado ao utente que se a situação não melhorasse nos 3 dias seguintes ou caso desenvolvesse mais algum sintoma, nomeadamente febre, deveria deslocar-se ao médico.

5.3. Outros produtos farmacêuticos

5.3.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, produtos cosméticos são substâncias ou preparações que devem ser aplicadas em contacto com as superfícies externas do corpo, nomeadamente a epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, ou com os dentes e mucosas bucais, com o propósito de limpar, perfumar, alterar o aspeto, proteger ou corrigir odores (13).

É responsabilidade do Infarmed garantir que estes produtos cumprem o referido no Decreto Lei em vigor, devendo supervisionar e fiscalizar estes produtos para que a qualidade, eficácia e segurança dos produtos e consequentemente dos consumidores seja assegurada. Quanto ao farmacêutico, este é responsável pelo aconselhamento ao utente, tendo em atenção as preocupações, necessidades e características do utente.

A FC, dispõe de várias marcas de produtos cosméticos e higiene corporal, como por exemplo, a CeraVe®, La Roche Posay®, Bioderma®, Isdin®, Sensilis®, Institut Esthederm®, Marti Derm® e Filorga®, para cuidados do corpo e rosto, tal como a Klorane®, Phyto® e Ducray®, para cuidados capilares, a Lactacyd® para cuidados íntimos e a Eludril®, Vitis®, Bexident®, Paradontax®, Curaprox®, Sensodyne®, Oral-B® e Corega® específicos para a higiene oral.

Ao longo do estágio dispensei vários destes produtos, maioritariamente para cuidados do corpo e do rosto e de higiene oral. No início observava este tipo de atendimentos e pedia

a opinião dos colaboradores, pois ainda não estava familiarizada com os produtos e as suas especificações, no entanto com o passar do tempo e com algumas das formações que assisti tornou-se mais fácil o aconselhamento destes produtos, apesar de, continuar a pedir ajuda sempre que necessário.

5.3.2. Medicamentos e produtos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei n.º 314/2009, os medicamentos veterinários são um bem público e têm um papel importante na defesa da saúde e bem estar animal, assim como em prol da proteção da saúde pública. Definem-se como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico -veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”(14).

A FC possui um stock pequeno, mas suficiente para dar resposta aos utentes da farmácia, de soluções cutâneas e desparasitantes internos e externos para animais domésticos, nomeadamente para cães e gatos. Estes, estão armazenados em gavetas, consoante sejam de uso interno ou externo, à parte das gavetas dos medicamentos para uso humano. *Relativamente à dispensa destes produtos, apenas realizei um atendimento, uma vez que a procura destes produtos na FC é reduzida, no qual a utente pretendia um desparasitante externo para o seu gato, no entanto, o produto específico que a utente necessitava não havia em stock na farmácia e encontrava-se esgotado, não sendo possível encomendar.*

5.3.3. Dispositivos médicos

Como descrito no Decreto-Lei n.º 145/2009, os DM são instrumentos, aparelhos, software, artigos ou materiais utilizados isoladamente ou em combinação, cujo objetivo no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser auxiliada por esses meios (15). Estes podem ser utilizados para:

- a. “Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- b. Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- c. Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- d. Controlo da concepção”(15)

Os DM podem ser classificados em 4 classes diferentes, tendo em conta os potenciais riscos associados à utilização destes; possíveis incidentes derivados das características ou funcionamento do dispositivo; o intervalo de tempo que estão em contacto com o corpo humano; quão invasivo o dispositivo é; anatomia afetada pelo uso do dispositivo. Assim,

os DM são classificados como pertencentes à classe I, IIa, IIb e III, caso sejam de baixo, baixo médio, alto médio ou alto risco respetivamente (16).

Durante o estágio tive a oportunidade de vender variados DM das diferentes classes, nomeadamente meias de compressão, joelheiras elásticas e canadianas que pertencem à classe I; material de penso, compressas e lancetas que estão incluídas na classe IIa; preservativos masculinos e soluções de conforto para utentes com lentes de contacto, incluídos na classe IIb; testes de gravidez e frascos de colheita de urina que pertencem à classe III. Na dispensa de joelheiras elásticas era necessário medir o diâmetro do Joelho dos utentes para determinar o tamanho correto e mais adequado à pessoa. Por último, tendo em conta o contexto atual da pandemia da COVID-19, também se registou uma elevada procura de máscaras cirúrgicas e de testes rápidos de antígeno SARS-CoV-2.

5.3.4. Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial

Os suplementos alimentares são “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, (...) que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”, como referido no Decreto-Lei n.º 136/2003, posteriormente alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 118/2015 (17). Como tal, estes produtos não podem alegar possuir propriedades de prevenção, tratamento ou curar de patologias e sintomas, nem pode apresentar atividade terapêutica. Apesar disso, alguns produtos apresentam na sua composição substâncias com atividade farmacológica conhecida, sendo assim classificados como “produtos fronteira”, pois podem ser considerados suplementos alimentares ou medicamentos (18).

Cabe à Direção Geral de Alimentação e Veterinária, definir e avaliar as regras e normas apresentadas nas notificações dos suplementos alimentares aquando da sua comercialização, enquanto a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, a ASAE, é responsável por fiscalizar o cumprimento dessas normas (18).

Relativamente aos produtos dietéticos, estes são géneros alimentícios utilizados em situações específicas, particularmente nos casos que exijam uma alimentação especial. Destinam-se aos utentes com necessidades nutricionais específicas, utentes com condições fisiológicas especiais, idosos subnutridos, doentes oncológicos, atletas, lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde, entre outros (19).

Esta classe de produtos é das mais procuradas pelos clientes da FC, especialmente os suplementos destinados para as situações de dificuldade de indução do sono, ao alívio das pernas cansadas, para a manutenção da saúde dos ossos e articulações, ao bem estar do

sistema urinário e ao bem estar geral. Alguns dos produtos que mais dispensei foram o Stilnoite®, Stressil®, Cartisil®, Cistisil®, Chologutt A® e o Absorvit®.

5.3.5. Artigos de puericultura

Segundo o Decreto-Lei n.º 10/2007, de 18 de janeiro, os artigos de puericultura incluem todos os artigos destinados a facilitar o sono, promover o relaxamento, higiene, alimentação e sucção das crianças (20). Como tal, nesta categoria podemos encontrar por exemplo as chupetas, tetinas, biberões, fraldas, produtos e kits de higiene específicos para crianças.

Na FC uma das marcas mais utilizadas para este tipo de produtos é a Suavinex®, da qual pude dispensar um kit de higiene para uma criança.

6. Outros serviços de saúde prestados na Farmácia dos Clérigos

Na FC, por norma, é possível medir a pressão arterial e pulsação e determinar o peso, altura e respetivo IMC. Para além destes parâmetros, também era possível determinar a glicemia capilar e o colesterol através da realização de uma punção no dedo, assim como, eram feitos curativos de feridas de menor gravidade, furos nas orelhas e administração de injetáveis. No entanto, devido à pandemia da COVID-19, estes últimos não estão a ser realizados, uma vez que *o gabinete de atendimento personalizado está a ser utilizado para a realização de testes de deteção do antigénio do SARS-CoV-2.*

Durante o estágio auxiliei alguns utentes na medicação da altura, peso e IMC. Pude também auxiliar no processo de realização dos testes de deteção do antigénio do SARS-CoV-2, nomeadamente no preenchimento das fichas de identificação dos utentes (segundo os dados do cartão de cidadão, passaporte ou outro documento de identificação) e ao inserir estes dados assim como os resultados dos testes na plataforma do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica – SINAVE, como descrito na Norma n.º 19/2020 (21) e na Circular Informativa Conjunta n.º 006/CD/100.20.200 (22). Para além disso, tive a oportunidade de ver a realização de um teste a uma utente.

Por fim, como referido anteriormente, a FC recolhe a medicação e embalagens em desuso ou fora do PV, para serem posteriormente enviadas à VALORMED que assume a responsabilidade da eliminação dos resíduos de forma segura.

7. Formações

Durante o estágio, tive a oportunidade de assistir a 3 formações, tais como, uma formação da Marti Derm® com apresentação de novos produtos, uma formação da Pharma Nord, sobre o BioActivo Crómio® e por último uma formação da Sensilis® na qual foram apresentados novos produtos. Todas estas foram ótimas para aumentar o meu conhecimento sobre estes produtos e melhorar o aconselhamento.

Parte II-Projetos desenvolvidos ao longo do estágio

Projeto I: Realização de um inquérito para averiguar os “comportamentos de fotoproteção e introdução de um novo serviço farmacêutico”

1. Enquadramento e objetivo do projeto:

Ao longo dos últimos anos registou-se um aumento do número de casos diagnosticados de cancro de pele (23). Sabendo que adoção de comportamento de fotoproteção previne o aparecimento desta patologia (23, 24) pretende-se avaliar estes comportamentos nos utentes da FC. Além disso, considerando o facto deste cancro poder ser tratado com sucesso aquando deteção precoce (23, 24) e tendo em conta o elevado grau de confiança que a população tem nos farmacêuticos (25) e a elevada acessibilidade às farmácias comunitárias, procurou-se averiguar a opinião dos utentes acerca da possível introdução de um novo serviço farmacêutico de avaliação de sinais cutâneos e identificação de fatores de risco e sinais de alerta, como forma de rastreio e de diagnóstico precoce.

2. Cancro da pele

Ao longo da vida, as células da pele crescem, multiplicam e morrem havendo uma constante renovação com novas células. No entanto, por vezes, este processo não ocorre como suposto, podendo advir perturbações no ciclo celular das células, resultando em hiperplasia, impedimento de morte celular e mutações no ADN. Esta perturbação poderá levar ao desenvolvimento de cancro de pele, sendo os mais frequentes o carcinoma basocelular (CB), o carcinoma das células escamosas (CCE) e o melanoma, sendo este último o mais agressivo e mortal. De notar que o cancro da pele, incluindo o melanoma e o não melanoma são o tipo de malignidade mais frequente na população caucasiana (26).

2.1. Fisiopatologia

O processo de carcinogénese induzido pela exposição solar ocorre por dois mecanismos diferentes, nomeadamente através da promoção de danos celulares que levarão a mutações e através da interferência no sistema imunitário, ao diminuir a capacidade de este reconhecer e eliminar células malignas (26).

A radiação UV pode ser dividida em 3 componentes, UV-A, UV-B e UV-C, sendo a luz solar constituída por UV-A e UV-B. Dado o diferente comprimento de onda dos raios UV-A e UV-B, estes irão penetrar e afetar diferentes zonas da pele, sendo que a UV-A (entre 315-400 nm) irá penetrar a derme (24) e causar danos indiretos no ADN, devido à formação de radicais livres (27), enquanto a UV-B, cujo comprimento de onda é menor, 280-320 nm, penetra até ao estrato basal da epiderme (24) causando danos diretos no ADN (27).

O ADN é um cromóforo para a radiação UV, no qual o comprimento de onda de máxima absorção é aos 254 nm. Assim, os raios UV-B serão absorvidos pelo ADN levando à

formação de dímeros de pirimidina ciclobutano e de 6,4-pirimidina-pirimidona, responsáveis por induzir lesões na estrutura da molécula de ADN (24, 28). Para além disso, os radicais livres formados irão atacar biomoléculas, nomeadamente ADN, proteínas e as membranas celulares por oxidação(28).

Paralelamente, verifica-se uma ativação dos oncogenes e inativação dos genes supressores tumorais, perturbando o crescimento normal dos queratinócitos e dos melanócitos e promovendo o desenvolvimento cancerígeno (24).

Assim sendo, quanto maior for a exposição à radiação UV ao longo da vida, maior é o risco de desenvolvimento de cancro da pele, especialmente de carcinoma basocelular e carcinoma das células escamosa, sendo o melanoma mais associado à exposição solar e número de escações que ocorrem durante a adolescência, sobretudo entre os 15 e 20 anos (29).

2.2. Carcinoma basocelular:

Frequentemente desenvolvido nas zonas expostas ao sol, como a cara, pescoço, tronco e mãos (30, 31), este é o tipo de cancro de pele mais encontrado. Por norma afeta pessoas com fotótipo baixo e apresenta 30% maior incidência nos homens. O seu crescimento é lento e raramente metastiza, no entanto invade e destrói lentamente os tecidos circundantes e aproximadamente 40% dos pacientes com CB desenvolvem nova lesão num intervalo de 5 anos (30).

Ao longo dos anos, devido ao aumento da esperança média de vida e à utilização de medicação imunossupressora, que diminui a capacidade do sistema imunitário reconhecer tumores e aumenta a sensibilidade da pele à luz solar (32, 33), a incidência deste cancro tem vindo a aumentar (31), apesar de estar associado a uma baixa taxa de mortalidade(34). Quanto à sua apresentação, este pode ser do tipo nodular, superficial ou morfeiforme. No primeiro, o utente apresenta uma lesão que não sara, de aspeto brilhante e cor rosada. Esta tem tendência a aumentar de tamanho de forma lenta e pode causar algum prurido. Com o passar do tempo podem-se observar telangiectasias e em determinados casos ocorre ulceração (30, 31).

No CB do tipo superficial, são observadas finas placas avermelhadas de aspeto eritematoso, os bordos destas aparentam estar rodeados por pápulas translúcidas, enquanto o centro tem um aspeto atrófico (30).

Por último, no CB morfeiforme, as placas são mais espessas, avermelhadas ou da cor da pele, com aspeto endurecido, atrófico e bordos irregulares, assemelhando-se a cicatrizes(30). Nas imagens 1, 2 e 3 podem ser observados exemplos referentes a cada uma das apresentações de CB.



Imagem 1- CB nodular (Fonte: Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. Prim Care. 2015;42(4):645-59.)



Imagem 2- CB do tipo superficial (Fonte: Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. Biomedicines. 2020;8(11):449.)



Imagem 3- CB do tipo morfeiforme (Fonte: Torres T, Fernandes I, Costa V, Selores M. Photodynamic therapy as adjunctive therapy for morpheiform basal cell carcinoma. Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. 2011;20(1):23-5.)

2.3. Carcinoma de células escamosas:

A incidência deste cancro tem vindo a aumentar mundialmente, após o CB, o CCE cutâneo é o segundo cancro da pele mais frequente. No entanto, representa o cancro de pele não melanoma com o maior número de metastizações e mortes (35). Tal como o CB, este por norma aparece nas zonas do corpo mais expostas ao sol, apesar de também ser encontrado em regiões onde esta é mais reduzida(30). Resulta da proliferação descontrolada dos queratinócitos (30) e por norma apresentam-se na forma de pápulas, placas ou nódulos eritematosos, espessos e descamativos. Com o seu crescimento, este

cancro pode tornar-se invasivo, ulcerar e adotar um aspeto irregular e papilomatoso(30, 35).



Imagem 4- CCE. (Fonte: National Cancer Institute Visuals Online, Squamous Cell Carcinoma. Domínio público)

2.4. Melanoma:

O melanoma caracteriza-se pela proliferação descontrolada dos melanócitos(30). Na Europa, apesar de constituir menos de 5% dos casos de cancro da pele, o melanoma é o mais agressivo e fatal, representando cerca de 80% das mortes (36). No entanto, nos pacientes cujo melanoma não está metastizado, a taxa de mortalidade é de 11%, sendo esta muito superior num cenário de metastização, dada a reduzida eficácia terapêutica (37, 38). Para além da presença ou não de tumores secundário, também a localização e a profundidade do primário constituem fatores importantes para a avaliação do prognóstico do melanoma(30).

Segundo as características histopatológicas, é possível classificar o melanoma invasivo em quatro subtipos: de extensão superficial, nodular, lentiginoso e acral, sendo que, 70% dos casos diagnosticados são de melanoma de extensão superficial, 15-30% do nodular e menos de 10% referem-se ao lentiginoso e acral (30, 37).

À semelhança do CB e do CCE, a principal causa do desenvolvimento de melanoma é a exposição à radiação ultravioleta (UV), no entanto, o melanoma de extensão superficial, ocorre mais frequentemente no tronco dos homens e nas pernas das mulheres, no qual se observam lesões com diversas cores, bordos irregulares e aspeto assimétrico. Relativamente ao melanoma nodular, este pode ocorrer em qualquer parte do corpo com um crescimento rápido (30).



Imagem 5- Melanoma (Fonte: National Cancer Institute Visuals Online, Melanoma. Domínio público)

2.5. Fatores de risco

São vários os fatores que predispõem para o desenvolvimento do cancro de pele. Uma das principais causas, como referido anteriormente, é a exposição à radiação UV, quer recreacional quer ocupacional, tal como o historial de escaldões após exposição solar. Indivíduos com idade mais avançada, fototipo baixo e pessoas que frequentem solários também estão mais predispostas, assim como quem apresenta historial familiar de cancro da pele. Para além disso, sabe-se que o risco de desenvolvimento de cancro da pele pode ser maior em indivíduos imunossuprimidos e em portadores de doenças autoimunes (39). Destes fatores, a exposição à radiação UV apesar de ser a principal causa de fotocarcinogénese, é a única que pode ser evitável, sendo por isso fundamental alertar a população para o seu perigo.

2.6. Medidas preventivas

Relativamente à prevenção, esta pode ser primária ou secundária. O objetivo da prevenção primária é reduzir ou eliminar os fatores de risco que podem ser alterados. Evitar a exposição à radiação UV, principalmente nas horas de maior perigo (entre as 12 horas e as 16 horas); utilizar protetor solar com filtro UV-A e UV-B(40) e fator de proteção solar (FPS) de pelo menos 30 e não frequentar solários são algumas destas medidas (24, 41). No que toca ao FPS, este define-se como a razão entre a quantidade mínima de energia UV necessária para causar eritema na pele protegida por protetor solar e a quantidade mínima de radiação UV necessária para causar eritema nessa mesma pele quando desprotegida (42). Assim, quando se refere a utilização de protetor solar com FPS de 30, significa que este produto protege a pele de uma quantidade de radiação UV até 30 vezes maior à quantidade necessária para danificar a pele não protegida. Como tal, quando maior for o FPS maior é a eficácia do protetor solar em evitar o desenvolvimento de problemas derivados da radiação UV.

Em relação às medidas secundárias, estas passam pela vigilância e deteção precoce (41) sendo assim recomendado que o indivíduo vigie os seus sinais cutâneos e realize consultas de dermatologia para avaliar os sinais, pelo menos uma vez por ano (24).

Quanto à auto avaliação dos sinais é importante vigiar os parâmetros ABCDE: Assimetria, Bordos, Cor, Diâmetro e Evolução dos sinais.

3. Papel do farmacêutico na prevenção e deteção precoce e vantagens da introdução de um novo serviço farmacêutico nas farmácias comunitárias

Atualmente o papel do farmacêutico comunitário no cancro da pele, é maioritariamente na prevenção primária e na consciencialização dos utentes para a adoção de hábitos de fotoproteção. No entanto, estes profissionais de saúde possuem um vasto conhecimento científico e a vantagem da elevada proximidade e grau de confiança por parte dos utentes

(25), podendo assim constituir um ótimo aliado para a deteção precoce de fatores de risco e sinais cutâneos de preocupação.

Em determinados países, nomeadamente na Noruega, Reino Unido, Espanha e Estados Unidos da América, foram implementados programas de rastreio nos quais os farmacêuticos comunitários desempenhavam um papel fundamental na triagem de fatores de risco e avaliação de sinais que causavam preocupação aos utentes, assim como na consciencialização e aconselhamento de hábitos de fotoproteção. Estes programas mostraram ser bem aceites pela população, pois permitiam aos utentes ter uma avaliação de sinais cutâneos que os causavam preocupação (43-46).

Tendo em consideração a elevada acessibilidade dos utentes às farmácias comunitárias, especialmente nas localidades mais afastadas de unidades de saúde, a introdução deste serviço nas farmácias seria uma mais valia, uma vez que promoveria para a deteção de possíveis sinais preocupantes, que outrora seriam negligenciados pelos utentes (44).

No entanto, para que tal fosse possível seria necessário que os farmacêuticos recebessem formação e treino específico por parte de dermatologistas, sobre conceitos de dermatologia, nomeadamente acerca dos diferentes tipos de cancro de pele (47), dos marcadores característicos dos danos celulares derivados da exposição solar crónica (45) e acerca da técnica para a realização de dermatoscopia (47).

Para além dos benefícios no bem estar e saúde dos utentes, a implementação deste novo serviço nas farmácias comunitárias poderá também ser favorável para o SNS, pois poderia aliviar a pressão e as listas de espera nos hospitais (44), uma vez que, permitiria separar os utentes que necessitariam de intervenção médica dos que não necessitariam (43). Concomitantemente, isto levaria à deteção mais inicial com consequente prognóstico mais favorável e diminuição da morbimortalidade, sendo também vantajoso de um ponto de vista económico, já que, o custo dos tratamentos oncológicos são elevados, especialmente os tratamentos para cancros mais agressivos e em estadio mais avançado, quer para os pacientes como para o sistema de saúde e estima-se que estes continuem a aumentar nos próximos anos (36). Assim, seria benéfico avaliar se à semelhança dos serviços farmacêuticos já existentes nas farmácias comunitárias, este novo serviço contribuirá para o aumento da qualidade de vida dos utentes e para a redução das despesas do SNS referentes às visitas médicas e hospitalizações (48) de utentes com cancro de pele.

4. Inquérito

4.1. Protocolo de experimentação:

Foi realizado um levantamento de dados, através do preenchimento de um questionário (Anexo 1). Este inquérito foi realizado após obter aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (Parecer nº 10/07/2021-EST), de modo

presencial e de forma anónima e voluntária, destinando-se aos utentes da Farmácia dos Clérigos. O tratamento de dados foi executado no Excel através de análises de estatística descritiva.

4.2. Resultados e discussão

Foram respondidos 37 inquéritos no total, sendo que a amostra era predominantemente constituída por utentes do sexo feminino, representando 78,4% (n=29). Relativamente à idade dos utentes inquiridos, esta era maioritariamente na faixa etária dos 18 aos 29 anos, representando 51,4% (n=19) dos utentes. Segue-se a faixa dos 30 aos 39 (n=8; 21,6%), a dos 50 aos 59 (n=5; 13,5%), a dos 40 aos 49 (n=4; 10,8%) e por último a dos 60 aos 69 anos, com 2,7% (n=1). No que toca aos menores de 18 anos e aos utentes com idade superior a 69 anos, não foram obtidos dados, tal como se observa no Gráfico 1.

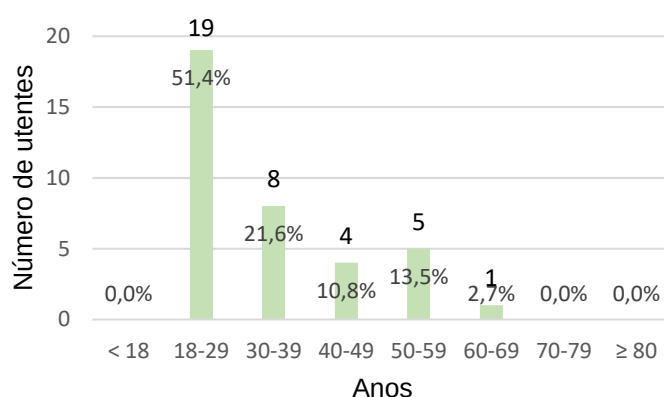


Gráfico 1- Distribuição dos utentes por faixas etárias

Tendo em conta que o público alvo da FC são maioritariamente turistas (que não foram submetidos ao questionário) e pessoas que trabalham perto da farmácia, faz sentido que a maioria dos inquiridos se encontre dentro dos grupos etários correspondentes à população em idade ativa.

Quanto ao fotótipo dos utentes, estes eram maioritariamente baixos, tal como mostrado no Gráfico 2, no qual o fotótipo II, mostrou ser mais prevalente, representando 44,4% (n=16) da amostra. Com 33,3% (n=12) estão os utentes com fotótipo III e 22,2% (n=8) da amostra apresenta o fotótipo mais baixo. Não foram obtidos dados de utentes com os fotótipo IV, V, VI.

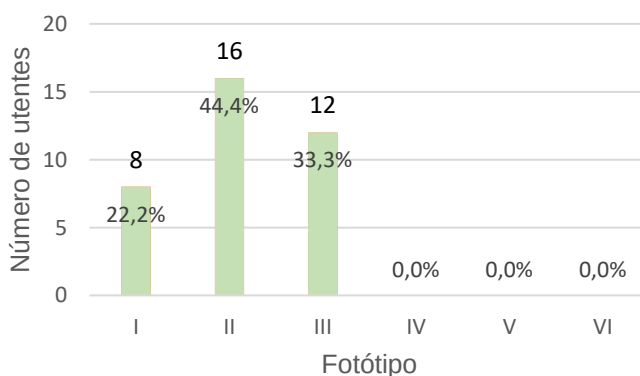


Gráfico 2-Distribuição dos utentes pelos diferentes fotótipos

Tendo em conta que a amostra em estudo apresenta um fotótipo baixo seria esperado que a frequência de utilização de protetor solar e que o FPS deste fossem elevados. No entanto, como se verifica no Gráfico 3, 17 utentes, 47,2% da amostra, referem utilizar protetor solar raramente e apenas 8 (22,2%) utilizam sempre. Felizmente apenas um dos utentes revelou nunca utiliza este. Quanto ao FPS, os utentes maioritariamente selecionam produtos com elevado fator de proteção, como mostrado no Gráfico 4.

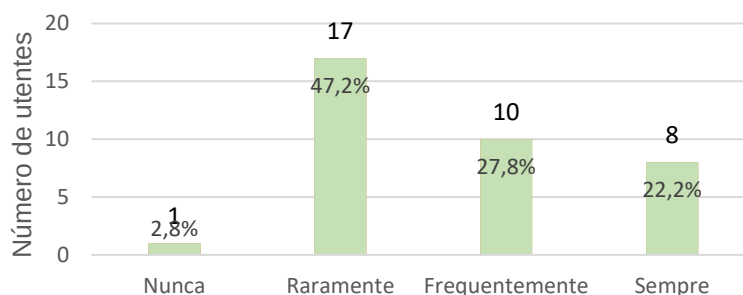


Gráfico 3-Frequência de utilização de protetor solar

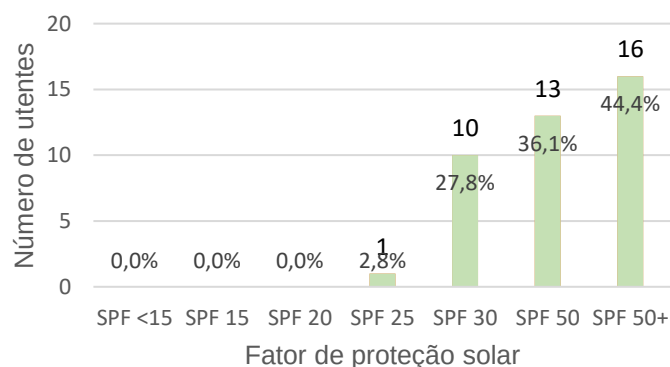


Gráfico 4-Fator de proteção solar utilizado pelos utentes

A preferência da utilização de protetor solar com SPF 50+, também foi observada num estudo realizado anteriormente, no entanto nesse estudo, 45,6% da amostra refere utilizar protetor solar sempre, o que não se verifica nos nossos resultados(45).

Em relação à tendência de a pele ficar vermelha ou reativa após exposição solar, a maioria da amostragem respondeu que não (n=20; 54,1%), enquanto apenas 17 utentes afirmaram esta tendência. No entanto, tendo em conta os fotótipos dos utentes seria de esperar que a percentagem de inquiridos que desenvolvessem vermelhidão ou reatividade após exposição solar fosse superior.

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da pele, tanto o número de utentes que frequenta solários como o número de utentes com historial pessoal deste cancro foram nulos (n=0), enquanto apenas 2 utentes, 5,4% da amostra, revelou ter historial familiar de cancro da pele, como se observa no Gráfico 5.

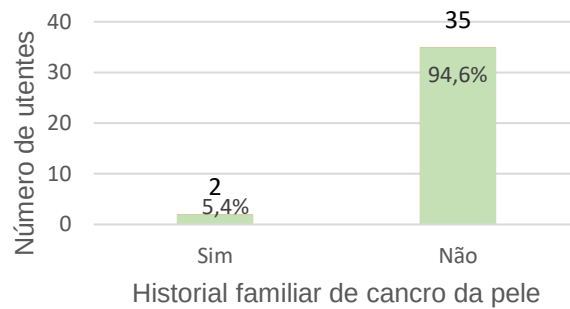


Gráfico 5 -Historial familiar de cancro da pele

Por outro lado, aproximadamente metade da amostra, 18 utentes (48,6%), refere nunca ter realizado uma consulta médica para avaliar os seus sinais cutâneos. Isto associado ao facto da maioria também não recorrer ao dermatologista com alguma periodicidade, poderá ser prejudicial para a deteção precoce duma situação maligna, influenciando assim o prognóstico e resposta terapêutica.

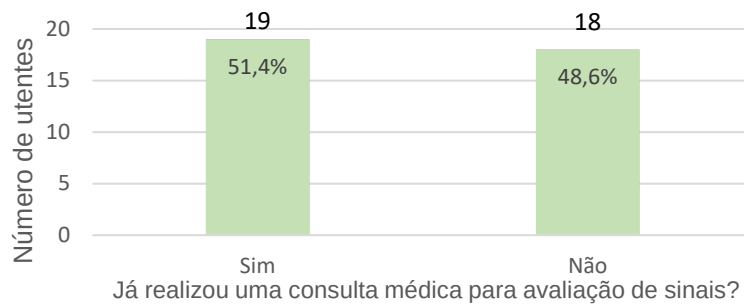


Gráfico 6 -Avaliação dos hábitos de avaliação médica

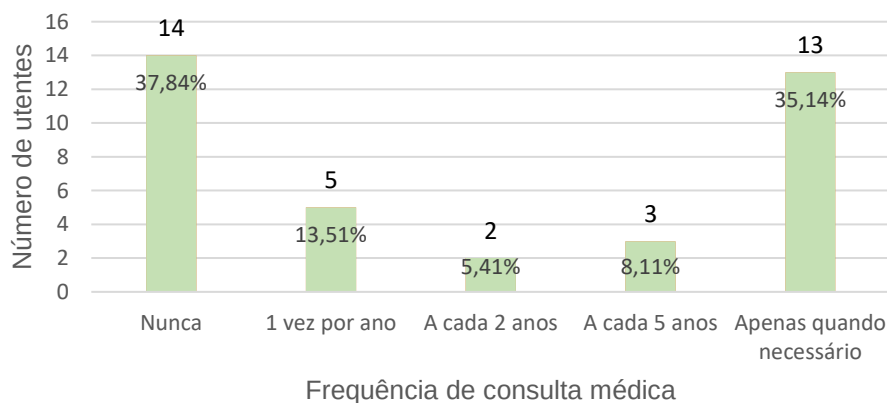


Gráfico 7 -Periodicidade da realização de avaliações médicas

Em relação à autoavaliação dos sinais, como se verifica no Gráfico 8, grande parte respondeu que tem por hábito realizar esta, no entanto têm maior atenção à cor e à evolução dos sinais e aparentemente menos atenção à assimetria dos sinais, tal como representado na Tabela 2.

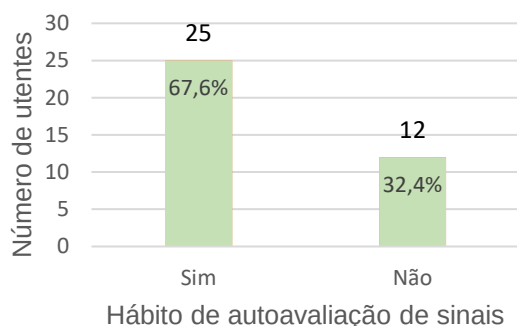


Gráfico 8 -Existência de hábitos de autoavaliação

Tabela 2- Parâmetros avaliados e vigiados pelos utentes

Parâmetros a vigiar	Número de utentes	%
Assimetria	12	42,9%
Bordos	15	53,6%
Cor	21	75,0%
Diâmetro	16	57,1%
Evolução	20	71,4%

Um estudo realizado envolvendo estudantes universitários, revela que apenas 5,4% destes jovens adultos tinham realizado uma avaliação médica para examinar a pele e sinais cutâneos, enquanto apenas 10,5% referiram vigiar e fazer autoavaliação destes(49). No entanto, segundo um estudo por Mir, *et al.* envolvendo uma amostra considerável, os resultados mostram que 42,9% da amostragem já realizou uma consulta dermatológica com observação de sinais no passado(45).

Por último foi avaliada a opinião dos utentes sobre a introdução de um novo serviço farmacêutico para avaliação de sinais cutâneos. Como se observa no Gráfico 9, 94,6% (n=35) da amostra afirma que recorreria a este serviço se fosse disponibilizado.

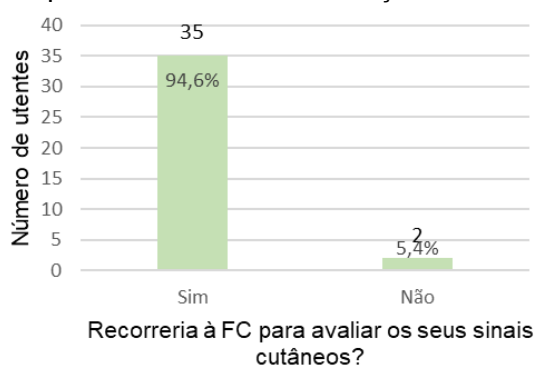


Gráfico 9 -Recetividade dos utentes à introdução de um novo serviço farmacêutico

5. Conclusão

Apesar do número reduzido da amostra, e da falta de informações sobre utentes com fototipo mais elevados e utentes de idades mais avançadas, podemos ter uma ideia dos comportamentos de fotoproteção que atualmente as pessoas mais jovens estão a adotar. Como se constou, estes comportamentos não são ideais, especialmente no que toca à frequência de utilização de protetor solar, à frequência da realização de avaliações médicas e à auto vigilância dos sinais cutâneos. Assim, sendo, é importante reeducar os utentes para os perigos da exposição solar, promover o uso de protetor solar e da criação de bons hábitos de fotoproteção e salientar a importância de vigiar os sinais.

Relativamente à introdução do novo serviço farmacêutico, este mostrou ter captado o interesse dos utentes inquiridos, devendo esta possibilidade ser mais explorada no futuro para averiguar o impacto que isto poderia ter no SNS e na promoção do bem estar e saúde dos utentes.

Projeto II: Formação interna: Utilização de cremes despigmentantes no tratamento da hiperpigmentação

1. Enquadramento teórico e objetivos

Considerando que na FC são manipulados diversos cremes despigmentantes, e devido à elevada variabilidade da composição destes produtos, perfil de resposta terapêutica e importância dos cuidados que devem ser adotados ao longo da terapêutica, considerei pertinente a realização de uma formação interna acerca da hiperpigmentação e dos compostos mais frequentemente utilizados para o tratamento destas discromias. Foquei-me nos compostos mais prescritos para manipulação e usados em maior quantidade nas formulações. Apresento também alguns compostos mais recentes que têm mostrado ser eficazes com bom perfil de segurança, representando boas alternativas às substâncias *gold-standard*. Com esta formação interna, pretende-se aprofundar o conhecimento sobre algumas das patologias associadas à hiperpigmentação, assim como os compostos principalmente utilizados nos cremes despigmentantes, permitindo no futuro fazer um atendimento farmacêutico melhor tendo em conta as particularidades destas substâncias e os cuidados e recomendações que devem ser referidos ao utente para garantir a melhor resposta terapêutica.

2. Hiperpigmentação

Uma das principais causas de procura dos dermatologistas deve-se a discromias cutâneas. Estas desordens de pigmentação, que afetam mais frequentemente pessoas com pele mais escura(50), apesar de, por norma, não representarem perigo para a saúde, são responsáveis por um impacto negativo na qualidade de vida ao acarretarem problemas emocionais e psicológicos aos utentes(51, 52).

Devem-se a alterações que ocorrem ao longo da síntese de melanina perturbando assim a regulação da melanogénese. Tais alterações podem levar ao aumento dos melanócitos, produção de melanossomas, aumento da síntese de melanina, hiperplasia dos melanócitos(53) ou alterações na distribuição da melanina(50).

Apesar da existência de várias opções terapêuticas para a hiperpigmentação, esta é geralmente de difícil tratamento, dada a dificuldade em determinar os fatores causais responsáveis por esta discromia e devido ao receio e relutância dos médicos ou pacientes em utilizar determinados compostos(54). Assim sendo, a pesquisa de novos compostos despigmentantes com eficácia e segurança é de extrema importância para fazer face a este problema.

Relativamente à sua distribuição, a hiperpigmentação pode ocorrer de forma localizada ou difusa, sendo que esta última está sobretudo associada a causas metabólicas, autoimunes, infecciosas ou em reação a fármacos. Assim, nesta situação a prioridade é determinar a

etiologia da hiperpigmentação difusa para definir um regime terapêutico baseado no problema médico subjacente(54). Relativamente à localizada, são recomendados produtos despigmentantes que ataquem seletivamente os melanócitos hiperplásicos e inibam a via de síntese de melanina, tal como a hidroquinona, a tretinoína entre outros, no entanto, muitos destes produtos estão associados a problemas de segurança, daí que haja uma constante procura por compostos alternativos com maior perfil de segurança (51). Algumas das desordens mais frequentes são o melasma, a hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) e o lentigo solar, sendo estas apresentações de hiperpigmentação localizada (54).

Melasma

Caracteriza-se por uma hiperpigmentação dispersa simetricamente em pápulas e manchas acastanhadas ou ligeiramente cinza, predominantemente localizadas nas zonas expostas à luz solar, como a testa, bochechas e queixo, ou seja, nas zonas centrofacial, malar e mandibular(52, 55). Ocasionalmente podem também desenvolver-se no pescoço e no antebraço(50). São mais frequentes em mulheres de idade fértil, enquanto só cerca de 10% dos homens desenvolvem esta discromia. Por norma aparecem durante ou após épocas de maior exposição solar e verifica-se um aumento ou níveis normais dos melanócitos e aumento do número de melanossomas (52).

Até à data ainda não é conhecida a exata causa do melasma, no entanto, são conhecidos alguns fatores que contribuem para esta patologia, principalmente a exposição solar e a predisposição genética. Para além destes, níveis hormonais elevados de estrogénio e progesterona podem estimular a melanogénese, daí que o melasma seja mais comum nas mulheres grávidas, mulheres em menopausa a receber progesterona e homens a receber terapia hormonal para o tratamento do cancro da próstata (50, 55).

Hiperpigmentação pós-inflamatória

Na HPI, desenvolvem-se máculas ou manchas na pele em zonas de inflamação quer ativa quer prévia(50, 55). A HPI pode ser classificada em dois tipos: epidérmica e dérmica. Na HPI epidérmica, as manchas são castanhas e com o passar dos anos podem ir desaparecendo, enquanto na HPI dérmica estas são azul ou cinzentas e podem ser permanentes ou desvanecer após muitos anos (50).

Quanto à causa da HPI, esta deve-se à inflamação que promove a síntese de melanina em excesso(50). Segundo a literatura, a ativação dos melanócitos ocorre na primeira semana após o início do processo inflamatório (56). Neste cenário, os mediadores inflamatórios, tais como os leucotrienos, prostaglandinas e interleucinas estimulam a atividade dos melanócitos, sendo que, na HPI epidérmica a síntese de melanina e o seu transporte para

os queratinócitos está aumentada. Na HPI dérmica, ocorre o mesmo só que devido a um defeito na camada basal a melanina difunde-se na derme (50).

Lentigo solar

Relativamente ao lentigo solar, contrariamente ao melasma e à HPI, este é mais frequente em indivíduos com pele mais clara (50). Caracteriza-se por várias manchas pequenas castanhas nas zonas frequentemente expostas ao sol, nomeadamente na cara, pescoço, mãos e antebraços. Resulta da exposição crónica à radiação UV (57), que promove a proliferação e atividade dos melanócitos, daí que seja mais comum aparecer em idades mais avançadas(50). De acordo com a literatura, mais de 90% da população caucasiana com pelo menos 50 anos apresenta manchas de lentigo solar (58).

3. Produção de melanina

A melanogénese, processo de síntese de melanina, é responsável pela pigmentação da pele. Este processo ocorre maioritariamente nos melanócitos, células localizadas na epiderme, sendo os melanossomas, organelos especializados dos melanócitos, responsáveis por esta síntese (59).

Através da exposição solar e da hormona estimulante dos melanócitos (α -MSH) vai haver um aumento da síntese de melanina e proliferação dos melanócitos, contribuindo assim para a pigmentação da pele (60). A melanogénese envolve uma série de reações enzimáticas e químicas catalisadas por enzimas melanogénicas, que resultam na formação de dois tipos de melanina, a eumelanina, de cor castanha a preta, e a feomelanina com cor amarela a vermelha. É o equilíbrio e proporção eumelanina:feomelanina destes pigmentos que confere os diferentes tons de pele (59).

Nos melanossomas, a quantidade de melanina produzida, está dependente da atividade da enzima tirosinase. Esta enzima catalisa a hidroxilação da L-tirosina a L-3,4-dihidroxifenilalanina, sendo esta a etapa limitante do processo, e catalisa também a oxidação desta a L-dopaquinona, que posteriormente sofre ciclização intramolecular e oxidação agindo como substrato para a síntese de eumelanina e feomelanina (59, 61).

Terminada a síntese, os melanócitos transportam a melanina para os queratinócitos vizinhos na epiderme, através dos seus dendritos alongados (50, 59).

4. Cremes despigmentantes

Não existe um tratamento para eliminar por completo ou prevenir o aparecimento destas discromias, no entanto, são vários os compostos e formulações de cremes despigmentantes que podem ser adaptadas a cada paciente em específico para diminuir a aparência das manchas. Estes têm como objetivo inibir a síntese de melanina, inibir a formação de melanossomas, impedir o transporte da melanina dos melanossomas para os queratinócitos ou interferir na degradação dos melanossomas.

4.1. Compostos mais utilizados no tratamento da hiperpigmentação

4.1.1. Hidroquinona

Um dos compostos prediletos nas formulações dos cremes despigmentantes é a hidroquinona. Este composto fenólico inibe a síntese de melanina, ao comportar-se como análogo estrutural da tirosina. Como tal, atua como substrato da enzima tirosinase, inibindo assim a conversão da L-tirosina a L-3,4-dihidroxiifenilalanina e consequentemente desta a melanina (51, 62). Concomitantemente, ao servir de substrato da tirosinase, leva à formação de radicais semiquinona que serão responsáveis por danificar os melanossomas e melanócitos (51).

A hidroquinona pode ser utilizada em monoterapia, entre 2% a 4%, no entanto estes cremes apenas devem ser aplicados nas zonas afetadas para evitar a despigmentação das restantes áreas. Necessário ter em atenção que concentrações elevadas ou o uso prolongado da hidroquinona pode causar despigmentação permanente, como por exemplo o cronose exógena (54, 62). Assim sendo, é fundamental que os tratamentos sejam realizados por curtos intervalos de tempo, entre 10 a 12 semanas, com acompanhamento e monitorização médica (54). Como tal, é fundamental que haja um bom aconselhamento farmacêutico ao dispensar estes cremes manipulados, garantindo que o utente compreende que o produto é seguro quando utilizado do modo certo e cumprindo o tempo de tratamento recomendado.

Sabe-se que a hidroquinona tem potencial mutagénico, daí que a FDA tenha proibido a utilização deste composto em cremes de venda livre. No entanto, estes estudos realizados em modelos animais e em linhas celulares, foram baseados em administrações *per os* e parentérica. Assim, atualmente carecem estudos para averiguar o potencial mutagénico da hidroquinona por administração tópica, apesar de ser recomendada monitorização médica durante o tratamento para prevenir possíveis complicações e efeitos adversos(51), uma vez que aproximadamente 35% a 45% da hidroquinona é absorvida a nível sistémico após aplicação tópica (62).

4.1.2. Terapia tripla

Vários estudos mostram que a eficácia dos cremes despigmentantes é maior quando estes são formulados com hidroquinona em combinação com tretinoína e corticosteroides, sendo por isso frequentemente utilizadas formulações compostas por hidroquinona a 4%, ácido retinóico a 0,05% e acetono de fluocinolona a 0,01% (50, 63, 64).

Associado à ação terapêutica da hidroquinona, o acetono de fluocinolona irá prevenir a hiperpigmentação ao inibir a melanogénese e concomitantemente irá desempenhar um papel anti-inflamatório. Apesar de ser utilizado em terapia tripla, o uso em monoterapia

deste corticosteroide não é recomendado, uma vez que não apresenta benefícios a longo prazo e está associado a vários efeitos secundários aquando o seu uso prolongado (63). Relativamente aos retinoides, estes atuarão por diversos mecanismos, como por exemplo, ao diminuir o transporte da melanina dos melanossomas e através da promoção do *turnover* dos queratinócitos. Ao promover o *turnover* destes, acelera a renovação destas células e consequentemente diminui a quantidade de melanina presente na epiderme. Por outro lado, o uso deste composto pode fragilizar o estrato córneo, aumentando a penetração dos cremes despigmentantes, a biodisponibilidade destes e consequentemente o seu efeito despigmentante (61).

Segundo um estudo, a terapia tripla mostrou ser mais eficaz que hidroquinona em monoterapia no tratamento do melasma, 35% vs 5% de eficácia respetivamente(64). Apesar de mais eficaz, esta terapia tripla está normalmente associada a mais efeitos secundários que a monoterapia (54, 64).

À semelhança da hidroquinona, ao longo do tratamento a aplicação do creme deve ser restringida apenas às zonas afetadas para evitar a despigmentação das restantes áreas.

4.1.3. Novos compostos utilizados no tratamento da hiperpigmentação

4.1.3.1. Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um derivado sintético da lisina, que atua como um agente fibrinolítico impedindo assim a conversão do plasminogénio em plasmina (65). Sabendo que níveis elevados de plasmina aumentam os níveis da α -MSH, a interferência no processo de conversão do plasminogénio em plasmina irá reduzir a estimulação dos melanócitos e consequentemente diminuir a quantidade de melanina produzida. Outro mecanismo pelo qual o ácido tranexâmico poderá diminuir a hiperpigmentação, pensa-se estar associado à interferência na libertação do fator de crescimento dos fibroblastos, impedindo o crescimento dos melanócitos (66).

Num estudo realizado ao longo de 12 semanas foi comparada a eficácia de uma formulação de 5% de ácido tranexâmico relativamente a uma de hidroquinona a 4%. Em ambos os tratamentos verificou-se uma melhoria clínica, apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os resultados dos dois tratamentos. Significa assim que as formulações de ácido tranexâmico a 5% apresentam uma eficácia semelhante à dos cremes de hidroquinona a 4% (65). Noutro estudo, foi comparada uma formulação de ácido tranexâmico a 5% com uma de hidroquinona a 2%, verificando-se que o grau de satisfação dos utentes submetidos à formulação de ácido tranexâmico foi maior que no outro, mais especificamente de 33,3% no primeiro grupo vs 6,7% no grupo com a formulação de hidroquinona a 2%. Esta diferença do grau de satisfação deveu-se principalmente à ocorrência de efeitos secundários, em 10% da amostra do grupo com

tratamento à base de hidroquinona, incluindo eritema e irritação cutânea, que não foram observados no primeiro grupo (66).

Apesar deste composto apresentar uma eficácia terapêutica semelhante à das terapias *gold-standard*, com a vantagem de não estar associado a tantos efeitos secundários, ainda são necessários mais estudos clínicos de larga escala para suportar o seu uso no tratamento das discromias por hiperpigmentação (67).

4.1.3.2. Metimazol

Um novo composto, que ainda não é utilizado na manipulação de cremes despigmentantes na FC, é o metimazol ou tiamazol. Este, utilizado para o tratamento do hipertiroidismo, apresenta também uma atividade despigmentante quando aplicado topicamente. Este inibe a síntese de melanina ao interferir na biossíntese de eumelanina e feomelanina (68), sem causar alterações no bom funcionamento da tiroide (65). Por outro lado, o metimazol mostra reduzir o eritema induzido pela radiação UV, fornecendo assim uma ação protetora associada à ação despigmentante (68).

Investigações realizadas em linhas celulares B16, revelam que o metimazol inibe a síntese de melanina sem efeitos citotóxicos (69).

Comparativamente à hidroquinona, a eficácia do metimazol é menor, no entanto, apresenta menos situações de recorrência que nos tratamentos com hidroquinona (70). De facto, situações clínicas de resistência ao tratamento com hidroquinona evidenciaram melhorias na hiperpigmentação após 8 semanas de tratamento tópico com metimazol a 5% (71).

No entanto, são necessários mais estudos envolvendo amostras maiores para confirmar a eficácia deste composto e estabelecer a dosagem e posologia mais adequada, assim como para avaliar os benefícios a longo prazo e possíveis efeitos secundários tardios.

4.2. Possíveis efeitos secundários

Segundo a literatura, a aplicação tópica de hidroquinona pode causar eritema, uma leve sensação de ardor, inflamação e xerodermia. Ocasionalmente podem ocorrer quadros de alergia, sendo por isso recomendado testar o creme despigmentante numa pequena área para averiguar a possibilidade de alergia a este composto (62, 72).

A utilização crónica deste composto pode levar à ocronose exógena, que se caracteriza por uma hiperpigmentação azulada nas zonas expostas à radiação UV (51, 72).

Relativamente à terapia tripla, aos possíveis efeitos secundários derivados da hidroquinona, acrescentam-se os causados pela tretinoína, nomeadamente prurido, rubor, eritema e xerodermia. Pessoas com maior sensibilidade podem desenvolver edema, formação de bolhas e formação de crostas na pele, devendo sempre ser recomendada a realização de testes de tolerância antes de iniciar o tratamento. Caso seja utilizado em

excesso, o ácido retinóico pode provocar eritema severo e descamação da pele. Por último, a utilização deste composto pode causar fotossensibilidade (73).

4.3. Cuidados a ter durante o tratamento

De modo que a eficácia e resposta terapêutica sejam atingidas, garantindo também a segurança da terapia, é essencial ensinar e consciencializar os utentes para a adoção de alguns comportamentos.

É sempre recomendado que antes de iniciar o tratamento, o utente coloque uma pequena porção de creme despigmentante para avaliar a sua tolerância a este. Na eventualidade de desenvolver alergia ao creme, o tratamento deve ser imediatamente suspenso.

Uma das principais recomendações a dar aos utentes que utilizem estes MM despigmentantes, é a necessidade de utilizarem protetor solar com elevado FPS, todos os dias e reaplicados regularmente. Isto deve-se ao facto destas discromias serem exacerbadas por ação da radiação UV. Para além disto, estes utentes devem evitar exposição solar e utilizar vestuário apropriado (50, 55).

Quanto à aplicação propriamente dita, esta deve ser feita apenas nas zonas afetadas, mas nunca sob feridas ou pele irritada ou queimada. Evitar a zona dos olhos e as mucosas (72, 73).

Por último deve alertar-se o utente para cumprir as instruções relacionadas com as condições de acondicionamento, para que a estabilidade da formulação seja assegurada.

5. Métodos

Para realizar esta formação interna, foi preparada uma apresentação em formato PowerPoint, disponível no Anexo II, para apresentar à equipa do balcão de atendimento da FC. Esta apresentação demorou cerca de 20 minutos, e passou por elucidar as discromias mais frequentes na hiperpigmentação, a apresentação clínica de cada e os fatores de predisposição. Também são apresentados os principais compostos com atividade despigmentante mais utilizados nos cremes manipulados produzidos na FC, assim como as precauções e cuidados que se devem ter com estes, de modo a posteriormente serem referidos aos utentes, no momento de dispensa destes. Por último são apresentadas algumas novas substâncias com atividade despigmentante.

6. Conclusão

Devido às preocupações acerca do perfil de segurança e dos efeitos secundários do uso de cremes despigmentantes, a educação dos utentes para a boa utilização e aplicação destes cremes, assim como, para a adoção de determinados cuidados, é fundamental para garantir uma boa resposta terapêutica e prevenir possíveis efeitos adversos.

A realização desta formação interna, considero que me foi muito benéfica, uma vez que me permitiu estudar e aumentar os meus conhecimentos sobre as várias formas de

hiperpigmentação mais frequentes na sociedade, tema este que não foi muito abordado ao longo do meu percurso académico. Para além disto, também pude conhecer os compostos mais frequentemente utilizados no seu tratamento e a importância de transmitir ao utente determinadas informações e precauções que terão um enorme impacto no decurso da terapêutica.

Projeto III: Folheto informativo sobre a aplicação de cremes despigmentantes

1. Enquadramento prático e objetivo do projeto:

Considerando o volume de preparações de MM realizadas na FC, nas quais se incluem os cremes despigmentantes, é fundamental garantir que os utentes têm acesso à informação necessária para o esclarecimento de dúvidas que possam ocorrer sobre o seu manipulado. Tendo em conta que até à data não havia nenhum folheto informativo (FI) relativo aos cremes despigmentantes, achei pertinente a realização de um para passar a ser entregue aos utentes juntamente com a sua medicação. Como tal, o objetivo deste projeto foi realizar um FI com indicação do modo de aplicação, posologia, cuidados a ter durante o tratamento, possíveis efeitos secundários e as condições de conservação do manipulado para garantir a estabilidade, eficácia e segurança destes. Assim, com a realização deste projeto também é esperado que o número de chamadas dos utentes para esclarecimento de dúvidas relativas à utilização destes produtos diminua.

2. Métodos

Ao longo da realização do FI, procurei que este tivesse uma linguagem clara e simples para garantir que toda a informação necessária seria entregue ao utente e este a conseguiria compreender na sua totalidade. Neste FI estão indicadas as informações mais importantes, nomeadamente em que situações é recomendado o uso destes MM, o objetivo da terapêutica, a indicação do modo de aplicação, posologia, cuidados que o utente deve ter durante o tratamento, possíveis efeitos secundários, as condições de conservação do manipulado e indicações a seguir em caso de ingestão ou em caso de contacto com as mucosas. A informação presente no FI provem das fontes bibliográficas utilizadas na realização do Projeto II anteriormente apresentado, do *Martindale*, sobretudo das monografias dos compostos mais frequentemente utilizados, e do conhecimento dos colaboradores do laboratório.

Assim, os FI foram impressos em folhas de tamanho A5, frente e verso, para serem entregues em conjunto com os MM. Este pode ser observado no Anexo III.

3. Resultados e conclusão

O FI desenvolvido, recebeu um *feedback* positivo por parte da minha orientadora e dos colaboradores do laboratório de manipulação, mostrando-se satisfeitos com a estética, organização, estruturação e conteúdo dos mesmos.

A realização deste FI constitui uma mais valia para os utentes, quer seja a primeira vez que estejam a iniciar o tratamento com os cremes despigmentantes ou até mesmo quando já não é o primeiro tratamento. Este irá permitir informar os utentes sobre os aspetos mais importantes relacionados com o seu MM, promovendo assim o bom uso destes e, como tal, aumentará a eficácia e segurança do tratamento.

Conclusão global do relatório de estágio

Concluído o estágio profissionalizante da farmácia comunitária, considero que esta etapa foi muito enriquecedora para o meu futuro como farmacêutica, tendo a FC desempenhado um papel fundamental para que tal fosse possível. Nestes 4 meses pude consolidar o conhecimento adquirido ao longo dos 5 anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e adquirir novas competências que me irão fazer evoluir em termos profissionais.

Foi uma ótima experiência, não só porque tive a oportunidade de ter o primeiro contacto com a realidade profissional e contacto direto com o utente, mas também porque pude sempre contar com o apoio de toda a equipa

Referências bibliográficas

1. História: Farmácia dos Clérigos; [cited 09-09-2021. Available from: <https://farmaciadosclerigos.pt/content/11/historia>.
2. Decreto-Lei n.º 172/2012 Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01; 2012. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/179071>.
3. Portaria n.º 14/2013: Diário da República n.º 8/2013, Série I de 2013-01-11; 2013. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/588815>.
4. Decreto-Lei n.º 307/2007: Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31; 2007. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/641148>.
5. Deliberação n.º 1546/2015: Diário da República n.º 152/2015, Série II; 2015. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/69955534>.
6. Lei n.º 25/2011: Diário da República n.º 115/2011, Série I de 2011-06-16; 2011. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/670005>.
7. Portaria n.º 594/2004: Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02; 2004. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a.
8. Decreto-Lei n.º 95/2004: Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22; 2004. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/223251>.
9. Portaria n.º 769/2004: Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01; 2004. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>.
10. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária 2009 [11-09-2021]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf.
11. Despacho n.º 18694/2010: Diário da República n.º 242/2010, Série II de 2010-12-16; 2010. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/2283127>.
12. Decreto-Lei n.º 238/2007: Diário da República n.º 116/2007, Série I de 2007-06-19; 2007. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/639284>.
13. Decreto-Lei n.º 189/2008: Diário da República n.º 185/2008, Série I de 2008-09-24; 2008. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/452215>.
14. Decreto-Lei n.º 314/2009: Diário da República n.º 209/2009, Série I de 2009-10-28; 2009. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/483106>.
15. Saúde Md. Decreto-Lei n.º 145/2009. Diário da República. 2009.
16. INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia [11-09-2021]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia.

17. Decreto-Lei n.º 118/2015: Diário da República n.º 120/2015, Série I de 2015-06-23; 2015. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/67541745>.
18. INFARMED. Produtos-fronteira entre Suplementos alimentares e Medicamentos [10-09-2021]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMEN+TOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>.
19. Decreto-Lei n.º 216/2008: Diário da República n.º 219/2008, Série I de 2008-11-11; 2008. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/439403>.
20. Decreto-Lei n.º 10/2007: Diário da República n.º 13/2007, Série I de 2007-01-18; 2007. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/522805>.
21. Norma nº 019/2020 2020. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192020-de-26102020-pdf.aspx>.
22. INFARMED. Circular Informativa Conjunta n.º 006/CD/100.20.200 [10-09-2021]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464134/COVID-19+%C2%BFOperacionaliza%C3%A7%C3%A3o+da+utiliza%C3%A7%C3%A3o+dos+Testes+R%C3%A1pidos+de+Antig%C3%A9nio+%28TRAg%29-atualiza%C3%A7%C3%A3o/3ba09139-15af-cff0-9ae2-881d4cfad6f3>.
23. Euromelanoma. 2020 Melanoma Skin Cancer Report: Stemming the global epidemic2020. Available from: https://melanomapatients.org.au/wp-content/uploads/2020/04/2020-campaign-report-GC-version-MPA_1.pdf
24. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies: An Update. *Anticancer Res.* 2018;38(2):1153-8.
25. Nunes FG, Anderson JE, Martins LM. Patient reactions to community pharmacies' roles: evidence from the Portuguese market. *Health Expect.* 2015;18(6):2853-64.
26. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(Suppl 1):5-19.
27. Mancebo SE, Wang SQ. Skin cancer: role of ultraviolet radiation in carcinogenesis. *Rev Environ Health.* 2014;29(3):265-73.
28. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-17.
29. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(6):1080-9.
30. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. *Prim Care.* 2015;42(4):645-59.

31. Fagan J BJ, Ramsey ML. Basal Cell Cancer: StatPearls Publishing; 2021 [18-09-2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470301/>.
32. Berge LAM, Andreassen BK, Stenehjem JS, Heir T, Karlstad Ø, Juzeniene A, et al. Use of Immunomodulating Drugs and Risk of Cutaneous Melanoma: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Clin Epidemiol*. 2020;12:1389-401.
33. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):83-94.
34. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5572.
35. Combalia A, Carrera C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(3):e2020066-e.
36. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Freitas A, Delgado L, Costa-Pereira A, Correia O. Skin cancer healthcare impact: A nation-wide assessment of an administrative database. *Cancer Epidemiol*. 2018;56:154-60.
37. Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol*. 2014;6(3):228-.
38. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(11):1366-79.
39. Zito PGPM. Skin Cancer: StatPearls Publishing; 2020 [16-09-2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441949/>.
40. Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. *Canadian Medical Association Journal*. 2020;192(50):E1802.
41. Hollestein L, Weinstock M, Le Roux E, Olsen C. More Than Many: How to Manage the Most Frequent Cancer? *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):1823-6.
42. Geoffrey K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharm J*. 2019;27(7):1009-18.
43. Kjome RLS, Wright DJ, Bjaeen AB, Garstad KW, Valeur M. Dermatological cancer screening: Evaluation of a new community pharmacy service. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(6):1214-7.
44. Kirkdale CL, Archer Z, Thornley T, Wright D, Valeur M, Gourlay N, et al. Accessing Mole-Scanning through Community Pharmacy: A Pilot Service in Collaboration with Dermatology Specialists. *Pharmacy*. 2020;8(4).
45. Mir JF, Estrada-Campmany M, Heredia A, Rodríguez-Caba C, Alcalde M, Espinosa N, et al. Role of community pharmacists in skin cancer screening: A descriptive study of

skin cancer risk factors prevalence and photoprotection habits in Barcelona, Catalonia, Spain. *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(3):1455.

46. Kelly KM, Dhumal T, Scott VG, Mbous YPV, Chotiner M, Powers R, et al. SCAN! A pharmacy-based, sun safety feasibility study. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2021;61(1):e69-e79.

47. Mendonça FI, Lorente-Lavirgen A, Domínguez-Cruz J, Martín-Carrasco P, Hoffner-Zuchelli MV, Monserrat-García MT, et al. Direct-to-consumer, store-and-forward teledermatology with dermoscopy using the pharmacist as patient point-of-contact. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2021;61(1):81-6.

48. Félix J, Ferreira D, Afonso-Silva M, Gomes MV, Ferreira C, Vandewalle B, et al. Social and economic value of Portuguese community pharmacies in health care. *BMC Health Services Research*. 2017;17(1):606.

49. De Castro-Maqueda G, Lagares Franco C, Gutiérrez-Manzanedo JV, Gobba F, Blázquez Sánchez N, De Troya-Martin M. What Sun Protection Practices Should Be Adopted by Trainee Teachers to Reduce the Risk of Skin Cancer and Other Adverse Outcomes? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2).

50. Vashi NA, Wirya SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):215-30.

51. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(1):4-11.

52. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):66-72.

53. Hollinger JC, Angra K, Halder RM. Are Natural Ingredients Effective in the Management of Hyperpigmentation? A Systematic Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2018;11(2):28-37.

54. Desai SR. Hyperpigmentation therapy: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(8):13-7.

55. Huerth KA, Hassan S, Callender VD. Therapeutic Insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(8):718-29.

56. Passeron T. L'hyperpigmentation post-inflammatoire. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2016;143:S15-S9.

57. Goorochurn R, Viennet C, Granger C, Fanian F, Varin-Blank N, Roy CL, et al. Biological processes in solar lentigo: insights brought by experimental models. *Exp Dermatol*. 2016;25(3):174-7.

58. Arginelli F, Greco M, Ciardo S, Josse G, Rossi AB, Le Digabel J, et al. Efficacy of D-pigment dermocosmetic lightening product for solar lentigo lesions of the hand: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(5):e0214714-e.
59. Qian W, Liu W, Zhu D, Cao Y, Tang A, Gong G, et al. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(1):173-85.
60. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, et al. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4183-7.
61. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14095.
62. Schwartz C JA, Zito PM. . Hydroquinone2021 [20-09-2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539693/>.
63. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):305-18.
64. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):173-225.
65. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018;5(1):30-6.
66. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):417-24.
67. Wang JV, Jhawar N, Saedi N. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2019;12(8):E73-E4.
68. Farag A, Hammam M, Alnaidany N, Badr E, Elshaib M, El-Swah A, et al. Methimazole in the Treatment of Melasma: A Clinical and Dermoscopic Study. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2021;14(2):14-20.
69. Kasraee B, Hügin A, Tran C, Sorg O, Saurat JH. Methimazole is an inhibitor of melanin synthesis in cultured B16 melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2004;122(5):1338-41.
70. Gheisari M, Dadkhahfar S, Olamaei E, Moghimi HR, Niknejad N, Najari Nobari N. The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):167-72.
71. Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):69-72.

72. Sweetman SC. Hydroquinone. Martindale: The Complete Drug Reference. 1. 36 ed: Pharmaceutical Press. p. 1598.
73. Sweetman SC. Tretinoin. Martindale: The Complete Drug Reference. 1. 36 ed: Pharmaceutical Press. p. 1618.

Anexos

Anexo I: Questionário sobre os comportamentos de fotoproteção e introdução de um novo serviço farmacêutico



Comportamentos de fotoproteção e introdução de um novo serviço farmacêutico

O seguinte questionário destina-se aos utentes da Farmácia dos Clérigos, sendo este voluntário, gratuito e anónimo. Tem como propósito avaliar os hábitos de proteção solar e a possibilidade de introdução de um novo serviço farmacêutico na farmácia comunitária.

Idade ☐ <18 ☐ 18-29 ☐ 30-39 ☐ 40-49 ☐ 50-59 ☐ 60-69 ☐ 70-79 ☐ >80

Sexo ☐ Feminino ☐ Masculino

Fotótipo ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI



Imagem 1- Diferentes Fotótipos

Com que frequência utiliza protetor solar? ☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Frequentemente ☐ Sempre

Qual o grau de proteção que costuma usar? ☐ SPF<15 ☐ SPF15 ☐ SPF20 ☐ SPF25 ☐ SPF30 ☐ SPF50 ☐ SPF50+

Após a exposição solar a sua pele tende a ficar vermelha ou reativa? ☐ Sim ☐ Não

Costuma frequentar solários? ☐ Sim ☐ Não

Tem historial familiar de cancro de pele? ☐ Sim ☐ Não

Já lhe foi diagnosticado cancro de pele? ☐ Sim ☐ Não

Já realizou uma consulta para avaliação de sinais cutâneos? ☐ Sim ☐ Não

Com que frequência procura um dermatologista para avaliar os seus sinais? ☐ Nunca ☐ A cada 2 anos ☐ 1 vez por ano ☐ Outro _____

Tem por hábito vigiar os seus sinais cutâneos? ☐ Sim ☐ Não

Quais dos seguintes parâmetros costuma ter atenção? ☐ Assimetria ☐ Bordos ☐ Cor ☐ Diâmetro ☐ Evolução
(Pode seleccionar várias opções)

Se a Farmácia dos Clérigos disponibilizasse um serviço farmacêutico de avaliação de sinais cutâneos recorreria a este?

☐ Sim ☐ Não

Agradecemos a sua colaboração !

Anexo II: Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Utilização de cremes despigmentantes para o tratamento da hiperpigmentação”



Farmácia dos Clérigos

Utilização de cremes despigmentantes no tratamento da hiperpigmentação

Maria Rita Garcia

Orientação: Dra. Catarina Mesquita

Porto, 26 de agosto de 2021

Índice

- Hiperpigmentação
 - Melasma
 - Hiperpigmentação pós-inflamatória
 - Lentigo solar
- Síntese de melanina
- Cremes despigmentantes
- Compostos mais utilizados no tratamento da hiperpigmentação
 - Hidroquinona
 - Terapia tripla
- Novos compostos utilizados no tratamento da hiperpigmentação
 - Ácido tranexâmico
 - Metimazol
- Possíveis efeitos secundários
- Cuidados a ter durante o tratamento
- Outras informações
- Conclusão

2

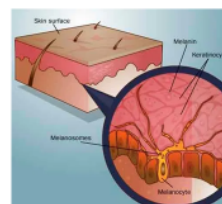
Hiperpigmentação

Apesar da hiperpigmentação não representar perigo para a saúde, têm um impacto negativo na qualidade de vida, no estado emocional e psicológico dos utentes.

Esta patologia deve-se a alterações que ocorrem ao longo da síntese de melanina perturbando assim a regulação da melanogénese.

Possíveis alterações:

- > ↑ dos melanócitos
- > ↑ da produção de melanossomas
- > ↑ da síntese de melanina
- > Hiperplasia dos melanócitos
- > Alterações na distribuição da melanina



Vashi NA, Wilya SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):215-30.
Sarkar R, Arora P, Gang RV. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? J Cutan Aesthet Surg. 2013;9(2):4-11.
Nicolaidou E, Katsimbaz AO. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. Clin Dermatol. 2014;32(1):66-72.
Hollinger JC, Angra K, Halder RM. Are Natural Ingredients Effective in the Management of Hyperpigmentation? A Systematic Review. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2018;11(2):28-37.

3

Hiperpigmentação

Esta discromia é frequentemente de difícil tratamento, dada a dificuldade em determinar os fatores causais responsáveis por esta e devido ao receio e relutância dos médicos e/ou pacientes em utilizar determinados compostos.

Relativamente à distribuição da hiperpigmentação, esta pode ocorrer de duas formas distintas:

Hiperpigmentação localizada

Nestas situações é recomendada a utilização de **cremes despigmentantes** que atacam seletivamente os melanócitos hiperplásicos e inibam a via de síntese de melanina

Hiperpigmentação difusa

Frequentemente associada a etiologias metabólicas, autoimunes, infecciosas ou em reação a fármacos.

Necessário definir um **regime terapêutico** consoante a etiologia adjacente.

Serkan R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is Available? J Cutan Aesthet Surg. 2013;6(1):4-11.
Desai SR. Hyperpigmentation therapy: a review. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(8):18-7.

4

Melasma

Apresentação clínica:

- Hiperpigmentação simétrica
- Pápulas e manchas acastanhadas ou cinza
- Mais frequente em zonas expostas à luz solar:
 - Testa, bochechas e queixo
- Menos frequente no pescoço e nos antebraços

→ Afetam maioritariamente mulheres em idade fértil e ≈ 10% dos homens

→ Por norma, aparecem durante ou após épocas de maior exposição solar e verifica-se um aumento ou níveis normais dos melanócitos e aumento do número de melanossomas



Vashi NA, Witry SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):219-30.
Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. Clin Dermatol. 2014;32(1):66-72.
Huerth KA, Hassan S, Calender VD. Therapeutic insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. J Drugs Dermatol. 2019;18(8):718-29.

Melasma

Fatores de predisposição:

- Exposição solar
- Predisposição genética
- ↑ Níveis hormonais de estrogénio e progesterona

Estimulam a melanogénese, daí que o melasma seja mais comum nas mulheres grávidas, mulheres em menopausa a receber progesterona e homens a receber terapia hormonal para o tratamento do cancro da próstata



Vashi NA, Witry SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):219-30.
Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. Clin Dermatol. 2014;32(1):66-72.
Huerth KA, Hassan S, Calender VD. Therapeutic insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. J Drugs Dermatol. 2019;18(8):718-29.

Hiperpigmentação pós-inflamatória

Na HPI, desenvolvem-se máculas ou manchas na pele em zonas de inflamação quer ativa quer prévia.



Vashi NA, Winye SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):215-30.
 Huether KA, Hassan S, Calender VO. Therapeutic insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. J Drugs Dermatol. 2019;18(8):718-29.
 Passeron T. L'hyperpigmentation post-inflammatoire. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2016;143:515-59.

7

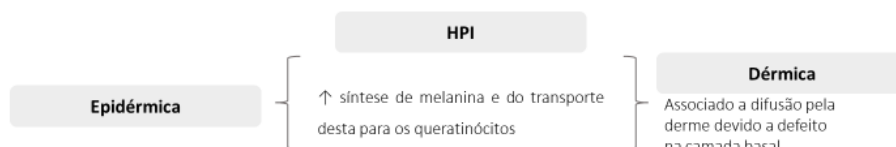
Hiperpigmentação pós-inflamatória

Processo inflamatório

↑ Mediadores inflamatórios, nomeadamente leucotrienos, prostaglandinas e interleucinas

Estimulam a atividade dos melanócitos

↑↑ síntese de melanina



Vashi NA, Winye SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):215-30.
 Huether KA, Hassan S, Calender VO. Therapeutic insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. J Drugs Dermatol. 2019;18(8):718-29.
 Passeron T. L'hyperpigmentation post-inflammatoire. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2016;143:515-59.

8

Lentigo solar

Apresentação clínica:

- Várias manchas pequenas castanhas nas zonas frequentemente expostas ao sol
 - o Cara, pescoço, mãos e antebraços.

→ Resulta da exposição crónica à radiação UV



Promove a proliferação e atividade dos melanócitos

→ Mais frequente em indivíduos com pele mais clara.

→ Mais de 90% da população caucasiana com pelo menos 50 anos apresenta manchas de lentigo solar.



Vashi NA, Winye SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):215-30.
 Goorochurn R, Vennart C, Granger C, Fanian F, Varin-Blank N, Ray CL, et al. Biological processes in solar lentigo: insights brought by experimental models. Exp Dermatol. 2016;25(3):174-7.
 Arginelli F, Greco M, Clerdo S, Josse G, Rossi AB, Le Digabel J, et al. Efficacy of D-pigment dermocosmetic lightening product for solar lentigo lesions of the hand: A randomized controlled trial. PLoS One. 2018;13(4):e0234714-d.

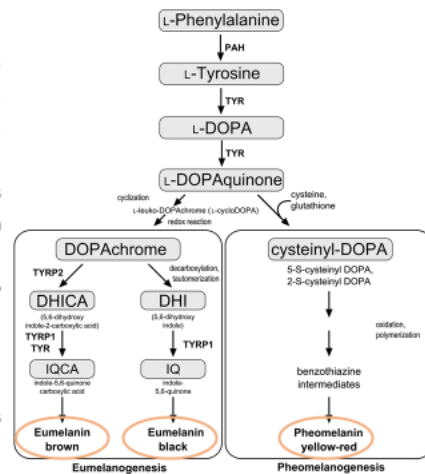
Síntese de melanina

A síntese de melanina, melanogénese, processo responsável pela pigmentação da pele, ocorre maioritariamente nos melanócitos, células localizadas na epiderme, sendo os melanossomas os organelos especializados dos melanócitos, responsáveis por esta síntese.

Tanto a exposição solar como a hormona estimulante dos melanócitos (α -MSH) promovem o aumento da síntese de melanina e a proliferação dos melanócitos, contribuindo assim para a pigmentação da pele. Este processo envolve uma série de reações enzimáticas e químicas resultando na formação de dois tipos de melanina:

- Eumelanina, de cor castanha a preta
- Feomelanina, com cor amarela a vermelha.

É o equilíbrio e proporção eumelanina:feomelanina que confere os diferentes tons de pele.



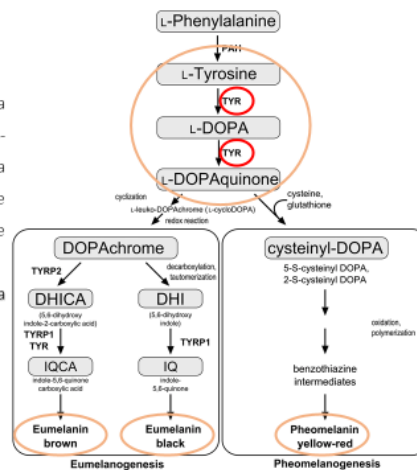
Qian W, Liu W, Zhu D, Cao Y, Tang A, Gong G, et al. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis [Review]. Exp Ther Med. 2020;20(1):173-85.
Maranduca MA, Branisteau D, Serban DN, Branisteau DC, Stoleriu G, Manolache N, et al. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. Oncol Lett. 2019;17(5):4183-7.

10

Síntese de melanina

A quantidade de melanina produzida depende da atividade da enzima tirosinase. Esta catalisa a hidroxilação da L-tirosina a L-3,4-dihidroxifenilalanina, sendo esta a etapa limitante do processo, e catalisa também a oxidação desta a L-dopaquinona, que posteriormente sofre ciclização intramolecular e oxidação agindo como substrato para a síntese de eumelanina e feomelanina

Terminada a síntese, os melanócitos transportam a melanina para os queratinócitos vizinhos na epiderme, através dos seus dendritos alongados.



Vasili NA, Winy SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):215-30.
Qian W, Liu W, Zhu D, Cao Y, Tang A, Gong G, et al. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis [Review]. Exp Ther Med. 2020;20(1):173-85.
Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. Dermatol Ther. 2020;33(6):e14095.

11



De modo a tratar estas situações de hiperpigmentação e diminuir a aparência das manchas, podem ser utilizados vários compostos e formulações de cremes despigmentantes, sendo estas adaptadas especificamente para cada utente.

→ Estes têm como objetivo inibir a síntese de melanina, inibir a formação de melanossomas, impedir o transporte da melanina dos melanossomas para os queratinócitos ou interferir na degradação dos melanossomas.

Cremes
Despigmentantes

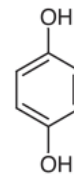
12

Hidroquinona

Mecanismo de ação:

Inibe a síntese de melanina, pois atua como análogo estrutural da tirosina.

- Atua como substrato da enzima tirosinase, inibindo assim a conversão da L-tirosina a L-3,4-dihidroxiifenilalanina e consequentemente desta a melanina.
- Para além disto, leva à formação de radicais semiquinona que irão danificar os melanossomas e melanócitos.



Pode ser utilizada em monoterapia, entre 2% a 4%, ou em combinação com outros compostos despigmentantes.

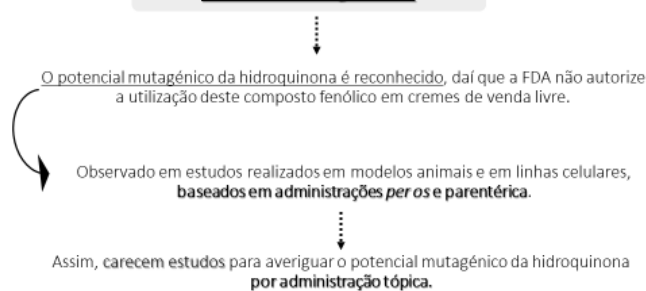
É fundamental que os tratamentos sejam realizados por curtos intervalos de tempo, entre 10 a 12 semanas, com acompanhamento e monitorização médica. Como tal, é necessário que seja realizado um bom aconselhamento farmacêutico ao dispensar estes cremes manipulados, garantindo que o utente compreende que o produto é seguro quando utilizado do modo certo e cumprindo o tempo de tratamento recomendado.

Sankar R, Arora P, Gang KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? J Cutan Aesthet Surg. 2013;6(1):4-11.
Desai SR. Hyperpigmentation therapy: a review. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(8):13-7.
Schwartz CJA, Zito PM. Hydroquinone. 2021.

13

Hidroquinona

Potencial mutagénico??



Apesar disto, é recomendada monitorização médica ao longo do tratamento para prevenir possíveis complicações e efeitos adversos, uma vez que aproximadamente 35% a 45% da hidroquinona é absorvida a nível sistémico após aplicação tópica.

Sankar R, Arora P, Gang KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? J Cutan Aesthet Surg. 2013;6(1):4-11.
Schwartz CJA, Zito PM. Hydroquinone. 2021.

14

Terapia Tripla

Hidroquinona a 4% + Ácido retinóico a 0,05% + Acetonido de fluocinolona a 0,01%

- Diminui o transporte da melanina dos melanossomas e promove o turnover dos queratinócitos, acelerando a renovação destas células.
- Fragiliza o estrato córneo, aumentando assim a penetração dos cremes despigmentantes, a biodisponibilidade e o efeito despigmentante destes.
- Previne a hiperpigmentação ao inibir a melanogénese e concomitantemente desempenha um papel anti-inflamatório.
- O seu uso em monoterapia não é recomendado, pois não apresenta benefícios a longo prazo e está associado a vários efeitos secundários aquando o seu uso prolongado.

→ Estudos mostram que esta terapia tripla é mais eficaz que a utilização de hidroquinona em monoterapia no tratamento do melasma (35% vs 5% de eficácia respetivamente). No entanto, também está normalmente associada a mais efeitos secundários que a monoterapia.

Vashi NA, Wryya SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):218-30.
Desai SR. Hyperpigmentation therapy: a review. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(8):13-7.
Searle T, Al-Naimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. Dermatol Ther. 2020;33(6):e14096.
Ogbrecht-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. Dermatol Ther (Heidelberg). 2017;7(3):309-18.
McIntyre J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol. 2020;21(2):179-225.

15

Ácido tranexâmico

Atua como um agente fibrinolítico impedindo assim a conversão do plasminogénio em plasmina. Sabendo que níveis elevados de plasmina aumentam os níveis de α -MSH, a interferência no processo de conversão do plasminogénio em plasmina irá **reduzir a estimulação dos melanócitos e diminuir a quantidade de melanina produzida**.

Outro mecanismo pelo qual o ácido tranexâmico poderá diminuir a hiperpigmentação, pensa-se estar associado à **interferência na libertação do fator de crescimento dos fibroblastos, impedindo o crescimento dos melanócitos**.

Ácido tranexâmico vs Hidroquinona:

Estudos revelam que em ambos os tratamentos são observadas melhorias clínicas, apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os resultados dos dois tratamentos. No entanto, o grau de satisfação dos utentes que utilizam ácido tranexâmico foi maior que no grupo de indivíduos a utilizar hidroquinona (33,3% vs 6,7%), devido à ocorrência de efeitos secundários que não foi verificada no primeiro grupo.

Apesar disto, **ainda são necessários mais estudos clínicos de larga escala** para suportar o seu uso no tratamento das discromias por hiperpigmentação.

Grimes PE, Jaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018;5(1):30-6.
Ateli N, Delvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydari A. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):417-24.
Wang JV, Jha N, Saeed N. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2019;12(8):673-64.

16

Metimazol

Este composto, utilizado para o tratamento do hipertireoidismo, apresenta também uma atividade despigmentante quando **aplicado topicamente**. Inibe a síntese de melanina ao interferir na biossíntese de eumelanina e feomelanina, sem interferir no funcionamento normal da tireoide. Por outro lado, o metimazol mostra reduzir o eritema induzido pela radiação UV, **fornece assim uma ação protetora associada à ação despigmentante**.

Estudos realizados em linhas celulares B16 (linha celular melanoma), revelam que o **metimazol inibe a síntese de melanina sem efeitos citotóxicos**.

Metimazol vs Hidroquinona:

Quando comparado à hidroquinona, a eficácia do metimazol é menor, no entanto, em situações clínicas de resistência ao tratamento com hidroquinona, o metimazol evidenciou melhorar a hiperpigmentação após 8 semanas de tratamento.

Apesar disto, **são necessários mais estudos** para confirmar a eficácia deste composto e estabelecer a dosagem e posologia mais adequada, assim como para avaliar os benefícios a longo prazo e possíveis efeitos secundários tardios.

Grimes PE, Jaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2018;5(1):30-6.
Fargh A, Hammam M, Alabdany N, Badr E, Elshah M, El-Sayeh A, et al. Methimazole in the Treatment of Melasma: A Clinical and Dermoscopic Study. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2021;14(2):14-20.
Kasraee B, Hugin A, Tran C, Song D, Saurat JH. Methimazole is an inhibitor of melanin synthesis in cultured B16 melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2004;123(5):1338-41.
Ghesari M, Dadkhahfar S, Olamaei E, Moghimi HR, Niknejad N, Najari Nobari N. The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):167-72.
Malek J, Chedraoui A, Nikolic D, Barouti N, Ghosn S, Abbas O. Successful treatment of hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):69-72.

17

Possíveis efeitos secundários

Alguns dos possíveis efeitos secundários derivados da utilização de cremes despigmentantes à base de **hidroquinona** em monoterapia são:

- Eritema
- Leve sensação de ardor
- Inflamação
- Xerodermia
- Ocasionalmente podem ocorrer quadros de alergia
- Ocronose exógena (quando utilização crónica)



A utilização de cremes despigmentantes à base de **terapia tripla** também estão associada a alguns efeitos secundários, nomeadamente:

- Prurido
- Rubor
- Eritema
- Xerodermia
- Fotossensibilidade
- Edema, formação de bolhas e formação de crostas na pele (em indivíduos mais sensíveis)

Sarkar R, Arora P, Gang KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;9(1):4-11.
Schwartz CJ. *Topical Hydroquinone*. 2021.
Sweetman SC. Hydroquinone. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 1. 36 ed: Pharmaceutical Press. p. 1598.
Sweetman SC. Tretinoin. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 1. 36 ed: Pharmaceutical Press. p. 1618.

18

Cuidados a ter durante o tratamento

De forma a atingir a **eficácia, resposta terapêutica e segurança máxima** do tratamento, é necessário ensinar e consciencializar os utentes para a adoção de alguns comportamentos, tais como:

- Antes de iniciar o tratamento, o utente deve realizar um **teste de tolerância**, colocando uma pequena porção de creme despigmentante numa zona da pele. Na eventualidade de desenvolver alergia ao creme, o tratamento deve ser imediatamente suspenso
- Aplicar o creme **apenas nas zonas afetadas**, mas nunca sob feridas ou pele irritada ou queimada
- Utilizar obrigatoriamente protetor solar com elevado FPS, todos os dias, reaplicando regularmente
- Evitar exposição solar e utilizar vestuário apropriado
- Evitar a zona dos olhos e as mucosas
- Garantir o cumprimento das instruções de acondicionamento, para que a estabilidade da formulação do creme despigmentante seja assegurada



Vashi NA, Winye SA, Inyang M, Kundu RV. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017;18(2):215-30.
Huerth KA, Hassan S, Calender VO. Therapeutic Insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. J Drugs Dermatol. 2019;18(8):718-29.
Sweetman SC. Hydroquinone. Martindale: The Complete Drug Reference. 1. 36 ed: Pharmaceutical Press. p. 1598.
Sweetman SC. Tretinoin. Martindale: The Complete Drug Reference. 1. 36 ed: Pharmaceutical Press. p. 1618.

19

Outras Informações

→ O que fazer em casos de ingestão acidental do manipulado?

Entrar em contacto com o Centro de Informação Antiveneno (CIAV), através do 800 250 250, disponível 24 horas por dia, imediatamente.

→ O que fazer em caso de entrar em contacto com os olhos ou mucosas?

Lavar abundantemente com água, o mais rapidamente possível, e entrar em contacto com o CIAV.

20

Conclusão

Apesar da utilização de cremes despigmentantes à base de hidroquinona ou a utilização da terapia tripla como terapias *gold-standard* no tratamento da hiperpigmentação, estes produtos estão associados a alguma incerteza concerne a sua segurança, daí que cada vez mais se procurem novos compostos alternativos com maior perfil de segurança.

No entanto, a boa utilização e aplicação correta destes cremes, assim como, a adoção de determinados cuidados, é essencial para garantir uma boa resposta terapêutica com a maior segurança possível.

21

Anexo III: Folheto informativo sobre os cremes despigmentantes



Cremes Despigmentantes

Leia com atenção este folheto informativo antes de utilizar o seu manipulado. Para mais informações ou em caso de dúvida, entre em contacto com a Farmácia dos Clérigos.

O que contém este folheto:

1. O que são cremes despigmentantes e qual a sua finalidade
2. Como utilizar o seu creme despigmentante
3. Cuidados que deve ter durante o tratamento
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o seu manipulado
6. Outras informações

1. O que são cremes despigmentantes e qual a sua finalidade?

Os cremes despigmentantes são utilizados para reduzir a hiperpigmentação da pele, sendo assim recomendados nas situações de melasma, cloasma, sardas, cicatrizes da acne, lentigo senil ou solar, entre outras. Como tal, podem atuar de variadas formas, consoante a composição do creme, nomeadamente, ao promover a destruição dos melanossomas, dos melanócitos e da epiderme, ao interferir no transporte da melanina para os queratinócitos, ou ao interferir nas etapas fundamentais da síntese de melanina.

2. Como utilizar o seu creme despigmentante

De forma a maximizar o efeito terapêutico destes cremes, é recomendado que seja feita uma aplicação por dia, preferencialmente à noite, na zona afetada após realizar uma limpeza de pele, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico. Após a administração do creme deve lavar as suas mãos.

A quantidade de creme necessária para cada aplicação corresponde à quantidade necessária para cobrir apenas a área afetada.

3. Cuidados que deve ter durante o tratamento

Ao longo do tratamento deve utilizar sempre protetor solar com elevado índice de proteção de forma a prevenir o aparecimento de manchas ou queimaduras solares.

Evite aplicar o seu manipulado sobre feridas abertas, pele irritada ou após queimadura solar. Evite o contacto com as mucosas e com os olhos.

4. Efeitos secundários possíveis

24 horas antes de iniciar o tratamento, é recomendado aplicar uma pequena quantidade de creme numa zona cutânea, de forma a realizar um teste de tolerância ao manipulado. Na eventualidade de verificar uma irritação forte, ou sintomas de alergia, suspenda imediatamente a utilização deste manipulado e entre em contacto com o seu médico ou com a Farmácia dos Clérigos.

SPF
50⁺

Após a aplicação poderá notar uma sensação de calor e de picadas ligeiras. Poderá verificar também uma irritação ou escurecimento cutâneo reversível e temporário.

Se desenvolver algum efeitos secundários, incluindo algum não indicados neste folheto, entre em contacto com o seu médico ou com a Farmácia dos Clérigos.

Não utilize este manipulado, caso tenha alergia a algum dos componente deste creme.

5. Como conservar o seu manipulado

De modo a preservar a estabilidade e consequentemente a eficácia do creme, este deve ser guardado num local seco, com reduzida humidade (Evitar locais como a casa de banho), e ao abrigo do sol. Caso o seu manipulado contenha hidroquinona, deve seguir as instruções indicadas na embalagem e guardá-lo no frigorífico.

6. Outras informações

→O que fazer em casos de ingestão acidental do manipulado?

Numa situação de ingestão acidental, deve entrar imediatamente em contacto com o Centro de Informação Antiveneno (CIAV), através do 800 250 250, disponível 24 horas por dia.

→O que fazer em caso de entrar em contacto com os olhos ou mucosas

Em caso de contacto com os olhos, deve lavar abundantemente com água, o mais rapidamente possível, e entrar em contacto com o CIAV.





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Hospital do Divino Espírito Santo, E.P.E.

Maria Rita Branco Garcia

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

Relatório de Estágio Profissionalizante

Hospital do Divino Espírito Santo, E.P.E.R.

11 de janeiro a 26 de fevereiro de 2021

Maria Rita Branco Garcia

Orientador : Dra. Sandy Garcia Veríssimo

outubro de 2021

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 22 de setembro de 2021

Maria Rita Branco Garcia

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e à Universidade dos Açores por me terem acolhido ao longo do meu percurso académico.

Agradeço a toda a equipa do Hospital do Divino Espírito Santo, pela disponibilidade, ajuda e por me terem recebido tão bem e proporcionado imensos momentos de aprendizagem.

Um agradecimento especial à minha orientadora, Dra. Sandy Veríssimo e à diretora dos Serviços Farmacêuticos, Dra. Ana Castanha.

À minha família, especialmente aos meus pais e irmão, e aos meus amigos.

Resumo

Ao concluir estes 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tive a oportunidade de realizar um estágio profissionalizante em Farmácia Hospitalar, durante aproximadamente 2 meses, no Hospital do Divino Espírito Santo, E.P.E.R., sob orientação da Dra. Sandy Veríssimo.

Ao longo destes meses, tive a oportunidade de passar por todas as áreas relacionadas com esta valência, desde a gestão, os diversos circuitos de distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos até à farmacotecnia. Durante o estágio também me foi dado a conhecer as diferentes comissões existentes no hospital e tive a oportunidade de participar numa reunião da Unidade de Cuidados Paliativos. Assim, este estágio foi essencial para consolidar muito do conhecimento adquirido ao longo do meu percurso académico.

Como tal, neste relatório serão descritas todas as diferentes áreas da Farmácia Hospitalar, as atividades de desenvolvi e o enquadramento destas, assim como o papel do farmacêutico hospitalar.

Índice	
Declaração de Integridade	III
Agradecimentos	IV
Resumo	V
Índice de Anexos	VII
Lista de Abreviaturas	VII
1. Introdução	1
1.1 Organização do Estágio	1
1.2 Hospital do Divino Espírito Santo, E.P.E.R.	1
2. Serviços Farmacêuticos do Hospital do Divino Espírito Santo, E.P.E.R.	2
2.1. Localização e horário de funcionamento.....	2
2.2. Organização do espaço físico	3
2.3. Recursos humanos.....	4
2.4. Sistema informático.....	4
3. Gestão de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	5
3.1. Seleção e aquisição	5
3.2. Receção e conferência.....	7
3.3. Armazenamento.....	7
3.4. Controlo dos prazos de validade	8
4. Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.....	8
4.1. Distribuição Tradicional	9
4.1.1. Medicamentos sujeitos a controlo especial.....	10
4.2. Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária	12
4.3. Distribuição em Ambulatório	13
5. Farmacotecnia.....	15
5.1 Preparação de Fórmulas Farmacêuticas Estéreis.....	15
5.1.1 Preparação de citotóxicos	16
5.1.2 Preparações de medicamentos estéreis não citotóxicos.....	17
5.2 Preparação de Fórmulas Farmacêuticas não Estéreis	17
5.2.1 Fórmulas magistrais, oficinais e papéis medicamentosos.....	17
5.2.2 Reembalagem de comprimidos e cápsulas	18
6. Cuidados farmacêuticos hospitalares.....	18
6.1 Farmácia Clínica	18
6.2 Farmacovigilância.....	19
7. Ensaio clínicos.....	19
8. Comissões técnicas	20

9. Conclusão	21
Referencias Bibliográficas.....	22
Anexos	23

Índice de Anexos

Anexo I →Plano de integração nos Serviços Farmacêuticos.....	23
Anexo II →Trabalho de pesquisa sobre a “Abordagem terapêutica ao <i>Clostridium difficile</i> ”	24
Anexo III →Anexo X da INCM.....	38
Anexo IV → Patologias abrangidas por legislação própria.....	39
Anexo V → Modelo nº1804 da INCM para requisição de hemoderivados (“Via Farmácia” e “Via Serviço”).....	42

Lista de Abreviaturas

AO → Assistente Operacional
AT → Assistente Técnico
AUE → Autorização de Utilização Excepcional
BSA → <i>Body Surface Area</i>
CA → Conselho de Administração
CAUL → Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CFT → Comissão de Farmácia e Terapêutica
DCI → Designação Comum Internacional
DIDDU → Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
E.P.E.R. → Entidade Pública Empresarial Regional
FH → Farmacêutico(s/a/as) Hospitalar
FHNM → Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
HDES → Hospital do Divino Espírito Santo
HDES, E.P.E.R. → Hospital do Divino Espírito Santo, Entidade Pública Empresarial Regional
INCM → Imprensa Nacional da Casa da Moeda
INFARMED → Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
PE → Ponto de Encomenda
PF → Produtos Farmacêuticos
PPCIRA → Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos
QE → Quantidade(s) a Encomendar

RAA → Região Autónoma dos Açores

SF → Serviços Farmacêuticos

SI → Sistema Informático

SNF → Sistema Nacional de Farmacovigilância

SRS → Sistema Regional de saúde

TSDT → Técnico(s) Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UEC → Unidade de Ensaio Clínicos

UPC → Unidade de Preparação de Citotóxicos

1. Introdução

1.1 Organização do Estágio

Entre 11 de janeiro de 2021 e 28 de fevereiro do mesmo ano, de modo a finalizar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas realizei um estágio profissionalizante, em Farmácia Hospitalar, no Hospital do Divino Espírito Santo (HDES). Este estágio decorreu com um horário de 7 horas diárias, estipulado das 8:30h até às 15:30, de segunda a sexta-feira, com pausa para almoço.

Durante este estágio foi-me dada a oportunidade de passar por todas as componentes dos Serviços Farmacêuticos (SF) do HDES assim como conhecer as comissões existentes no hospital.

O primeiro dia de estágio, decorreu com a apresentação da Sra. Dr.^a Ana Cristina Castanha, Diretora dos SF do HDES, exposição do plano do estágio, e nomeação da Sra. Dr.^a Sandy Garcia Veríssimo como minha orientadora de estágio. Foi-me dado a conhecer o Manual de Boas Práticas do HDES, o Manual de Integração do HDES, assim como o Manual de Integração dos SF. Estes manuais fornecem as informações sobre o hospital e sobre os SF, respetivamente, incluindo toda a legislação de suporte, objetivos e procedimentos específicos de cada um dos serviços. Posteriormente, nesse mesmo dia, foi realizada uma visita guiada, onde a Dr.^a Sandy mostrou-me as diferentes áreas dos SF assim como os colaboradores da equipa. Ficou acordado a realização de um trabalho sobre um tema com relevância clínica, proposto pela orientadora, para posteriormente ser apresentado à equipa dos SF aquando da conclusão do estágio.

Ao longo do estágio e de acordo com o Plano de Integração (Anexo I), as diferentes áreas de atividade dos SF, foram acompanhadas, na execução das tarefas diárias e com ressalva para os objetivos e as competências de cada serviço, assim como, a equipa farmacêutica responsável pela área.

O estágio foi concluído com a apresentação do trabalho realizado, “Abordagem Terapêutica ao *Clostridium difficile*” aos farmacêuticos do HDES. De forma a garantir o cumprimento das medidas de segurança e prevenção da COVID-19, a apresentação foi realizada duas vezes, para respeitar o número máximo de pessoas na sala onde decorreu a apresentação, cujo conteúdo está disponível no Anexo II.

1.2 Hospital do Divino Espírito Santo, E.P.E.R.

O HDES, encontra-se localizado no concelho de Ponta Delgada, ilha de São Miguel, sendo considerado o principal hospital central público da Região Autónoma dos Açores (RAA), estando ao abrigo do Governo Regional desde o ano de 1976, e sendo considerado como uma entidade pública empresarial regional (E.P.E.R.) desde 2007. Integra-se no Sistema Regional de Saúde (SRS), prestando cuidados de saúde à população de São Miguel e da ilha de Santa Maria. Além disso, todos os doentes do arquipélago, cujas patologias

implicam especialista específico do HDES, são referenciados a este hospital e assistidos em consultas, exames e internamentos, se aplicável no HDES (1).

Este hospital encontra-se acreditado pela *Caspe Healthcare Knowledge System*, CHKS (1), entidade internacional cuja missão é melhorar os serviços prestados aos utentes, assim como as condições de trabalho dos colaboradores.

2. Serviços Farmacêuticos do Hospital do Divino Espírito Santo, E.P.E.R.

Os SF do HDES, atualmente dirigidos pela Dr.^a Ana Cristina Castanha, representam uma área essencial do hospital, tendo como propósito garantir um conjunto de atividades farmacêuticas de forma a contribuir para o bem estar dos utentes, garantindo a terapêutica medicamentosa mais indicada a cada doente, assim como a qualidade, eficácia e segurança desta.

Assim sendo, são várias as áreas de atuação e responsabilidade, a saber: Gestão de Compras e Stocks com escolha, aquisição e armazenamento dos medicamentos, outros produtos farmacêuticos e dispositivos médicos; Distribuição dos mesmos no Circuito Hospitalar através da Distribuição Diária em Dose Unitária e Distribuição Tradicional e no Circuito Extra Hospitalar, Distribuição em Ambulatório; Farmácia Clínica, nomeadamente na estreita colaboração com o Serviço de Medicina Intensiva, Distribuição e Produção de Medicamentos na Citotóxicos, na Unidade de Preparação de Citotóxicos, Farmacotecnia incluindo a produção e preparação de medicamentos estéreis (não citotóxicos) e não estéreis; na integração das Comissões Técnicas (Comissão de Farmácia e Terapêutica Regional e do HDES; Comissão de Ética; Comissão de Feridas e Material de Penso; Comissão de Catástrofe, Comissão de Alimentação e Grupos de Trabalho: Gestão de Resíduos, Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos - PPCIRA), Segurança do Doente Cirúrgico; Grupo para a Qualidade; a Farmacovigilância, apoio elaboração de protocolos terapêuticos em colaboração com os respetivos serviços clínicos e a participação em ensaios clínicos promovendo a investigação científica.

2.1. Localização e horário de funcionamento

Os SF, encontram-se numa área com acesso direto ao exterior, obrigatório para a receção de encomendas e ainda o acesso dos utentes aos SF, do HDES, E.P.E.R. A Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), não está localizada nesta zona, estando inserida no Hospital Dia de Oncologia, permitindo deste modo a interação com os restantes profissionais de saúde, desta especialidade e ainda proximidade física com a área de administração da terapêutica.

Relativamente ao horário de funcionamento, os SF funcionam continuamente das 8:00h às 20:00h nos dias úteis, das 20:00h às 8:00h em regime de prevenção. Nos fins de semana

e feriados um período limitado de presença física é complementado pelo regime de Prevenção do FH.

2.2. Organização do espaço físico

A organização interna do espaço físico dos SF está condicionada, pelas atividades desenvolvidas nestes espaços e alvo de uma criteriosa gestão do referido espaço, face ao crescimento da instituição na última década.

A área de Secretariado Geral inclui também uma zona de atendimento e sala de espera. A Gestão de Compras e Stocks integra os gabinetes dos FH adstritos à área, onde são efetuadas as aquisição dos produtos farmacêuticos e dispositivos médicos e gestão de stocks internos, gabinete de secretariado de apoio a esta área, e zona de receção de encomendas e respetiva conferência e triagem que antecedem o posterior armazenamento. Os armazéns são da responsabilidade da área de Gestão de Compras, incluindo a gestão dos equipamentos de frio e dispositivos de dispensa de medicamentos, *Kardex*. A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) dispõe de área própria para a preparação da mesma e atividades relacionadas, ainda na distribuição a área para a Distribuição Tradicional inclui zona de transferência dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos, para os serviços clínicos e não clínicos e área destinada à Distribuição para Ambulatório, com salas de atendimento e área de armazenamento dos medicamentos específicos desta área.

Relativamente aos Armazéns, no HDES, existem 8:

- . O Armazém A guarda a medicação que se apresenta nas diferentes formas farmacêuticas de pequeno volume, como por exemplo comprimidos, cápsulas, cremes, géis, pomadas, colírios, soluções orais e ampolas. É no interior deste armazém que se encontra o Armazém E, reservado aos compostos psicotrópicos e estupefacientes sendo de acesso restrito aos FH.

- . No Armazém B, encontram-se os produtos de grande volume, no qual se incluem alguns injetáveis, as bolsas de nutrição entérica e parentérica, material de penso, desinfetantes e substâncias utilizadas para fins de diagnóstico.

- . No Armazém C, guardam-se os citotóxicos e medicação oncológica.

- . Relativamente ao Armazém F, este inclui 5 frigoríficos localizados no Armazém B e 3 frigoríficos no Ambulatório, e uma arca congeladora.

- . Quanto ao Armazém I, neste estão armazenados produtos inflamáveis.

- . Em relação aos injetáveis de grande volume, estes encontram-se no Armazém S.

- . Por último,

Na Farmacotecnia, inclui-se o laboratório de preparação de medicamentos não estéreis, a sala de reembalamento e ainda o Armazém M, que armazena as matérias-primas destinadas ao laboratório de farmacotecnia.

A UPC, como dito anteriormente, encontra-se na área do Hospital Dia de Oncologia.

Os SF dispõem ainda de sala de reuniões, com biblioteca, gabinetes de trabalho, Gabinete para Ensaios Clínicos com arquivo da informação relativa aos mesmos e armazenamento dos medicamentos em estudo, Zona Sujas com contentores específicos de Resíduos do Grupo IV, destinados a incineração, copa para refeições, zona de cacifos e instalações sanitárias.

2.3. Recursos humanos

Os recursos humanos dos SF do HDES, E.P.E, são constituídos por uma equipa multidisciplinar de cerca de cinquenta pessoas, incluindo FH, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), Assistentes Técnicos (AT) e Assistentes Operacionais (AO), sob direção técnica da Dr.^a Ana Cristina Castanha.

Para melhor coordenação das atividades as diferentes áreas contam com um farmacêutico responsável. Os farmacêuticos hospitalares estão agrupados em equipas de trabalho, de acordo com a área onde exercem funções, sendo que algumas atividades são exercidas em tempo parcial, o que implica que alguns profissionais exerçam funções em áreas diferentes exercendo as diferentes funções num sistema de rotatividade.

2.4. Sistema informático

Em relação ao sistema informático (SI), os SF, assim como todos os restantes serviços do HDES utilizam o programa informático da *Glintt Health Care System*. Este SI para além de permitir validar prescrições médicas, dispensar medicação e realizar operações concernes à gestão de stocks, entre outras, possibilita aceder aos processos clínicos dos utentes, no qual pode ser consultado o historial clínico, os resultados de análises laboratoriais e de outros testes de diagnóstico, facilitando a intercomunicação entre profissionais de saúde assim como a validação da terapêutica e esclarecimento de dúvidas que possam ocorrer. Como ferramenta de pesquisa, o HDES, E.P.E.R., utiliza o *UpToDate*, plataforma digital de base de dados, baseada na evidencia clínica, fundamental para auxiliar na escolha do melhor esquema terapêutico, assim como detetar e prevenir possíveis interações medicamentosas.

É importante referir do alerta efetuado de que o profissional de saúde, ainda que em formação, está abrangido pelo sigilo profissional, sendo que as informações consultadas seja de carácter individual dos doentes, seja dos medicamentos tais como perfis de consumo ou informações relacionadas com fornecedores, não poderão ser alvo de discussão em meios que não os profissionais e com os profissionais autorizados.

No decorrer do estágio e em cada uma das áreas específicas, foram dadas a conhecer as funcionalidades para cada área em específico.

3. Gestão de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

De modo a garantir o bom funcionamento dos SF, é essencial haver uma boa gestão de medicamentos para evitar situações de excesso ou de rutura. Como tal, todas as etapas referentes à gestão destes produtos, nomeadamente a seleção, aquisição, armazenamento, distribuição e controlo de validades, são fundamentais para satisfazer as necessidades de todos os pacientes garantindo o bom uso e a dispensa de medicamentos em perfeitas condições, sendo isto da responsabilidade dos FH. Assim, é recomendado que a gestão de stocks seja efetuada informaticamente (2), recorrendo às potencialidades do SI, principalmente no que diz respeito às saídas, para reduzir alguns erros inerentes à introdução manual, e serem contemplados para aquisição os medicamentos e produtos farmacêuticos realmente necessários. É ainda muito importante realçar a realidade geográfica onde o hospital está inserido, pois tratando-se de uma ilha, o isolamento pode implicar falhas na reposição de medicamentos. Nos casos de situações climatéricas adversas, acesso de carga para envio para as ilhas, greves nas companhias aéreas ou de gestão de cargas, que ainda são relativamente frequentes, as possíveis falhas têm que ser muitas vezes antecipadas com uma stock superior para medicamentos, principalmente os que *live-saving*.

3.1. Seleção e aquisição

Segundo o Manual de Farmácia Hospitalar, a seleção de medicamentos e de produtos farmacêuticos (PF) deve ser baseada no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) que se encontra disponível no site da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Esta escolha também deve ser realizada tendo em conta as necessidades terapêuticas dos utentes do HDES e fatores fármaco-económicos. Também podem ser adquiridos medicamentos e PF que não constem no FHNM, segundo a Adenda de Medicamentos do hospital, após aprovação da CFT do HDES. (2)

Em ambas as situações, a aquisição deve ser suportada pela área da gestão dos SF, com registo da data e número do pedido de compra, a identificação e descrição do fornecedor, assim como os produtos requeridos e respetivas quantidades destes. (2)

Além de realizar a atualização automática dos stocks dos produtos farmacêuticos, o SI da *Glintt*, também está carregado com a informação que define o stock mínimo, máximo e de segurança, assim como o ponto de segurança e o de encomenda (PE) e estima a quantidade a encomendar (QE). A informação é dinâmica de acordo com os padrões de consumo dos medicamentos e deste modo, sempre que se justifica podem ser alterados os valores previamente estabelecidos. No entanto, para alguns medicamentos esse controlo tem de ser realizado manualmente, verificando para tal, as fichas de registo em suporte de papel, de entrada e saída de produto.

Por norma a aquisição é realizada quando é atingido o PE, o qual representa a quantidade necessária de stock para 40 dias. Quanto à QE, o SI realiza uma estimativa e realiza uma análise ABC, alocando o medicamento ou PF a um destes grupos (A, B ou C), tendo em conta o consumo anual e o valor económico deste. Ou seja, o grupo A corresponde a cerca de 5% a 10% dos medicamentos/PF representando aproximadamente 70% a 80% dos custos, enquanto, o grupo B corresponde a aproximadamente 15% a 20%, com 15% a 20% dos custos e o grupo C a cerca de 70% a 80% dos medicamentos/PF e a cerca de 5% a 10% dos custos.

Sabendo o grupo a que cada produto pertence, é feita a nota de encomenda de maneira que a QE dos medicamentos ou PF inseridos no grupo A, B ou C seja, a necessária para obter um stock de 70, 85 e 100 dias respetivamente.

No que toca aos procedimentos para aquisição, relativamente aos medicamentos ou PF com prévia autorização ou inseridos no FHNM, é feita uma pesquisa online no Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde, divulgado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E. (SPMS, E. P. E.) (3) , onde são apresentadas várias propostas.

Caso o montante anual de aquisição do medicamento ou PF seja igual ou inferior a 75 000€ ou em situações urgentes, pode ser realizado por ajuste direto, sendo negociado diretamente com o fornecedor. Na eventualidade de rutura de stock ou numa situação urgente em que o fornecedor não consiga dar resposta ao pedido, podem ser feitos empréstimos aos restantes hospitais da RAA e em último caso aos hospitais de Portugal continental.

O ajuste direto também pode ser realizado quando os medicamentos ou PF não têm autorização de introdução no mercado em Portugal e necessitam de ser importados. Nestas situações é preciso uma autorização da CTF do hospital e um pedido de autorização de utilização especial (AUE) ao INFARMED(4).

No período de estágio dedicado a esta área, li os procedimentos concernes à área da gestão assim como a legislação associada. Observei a dinâmica diária das atividades realizadas, pedidos de aquisição tendo por base o stock atual e a categoria ABC a que cada um pertencia, e tive a oportunidade de ver o procedimento para pedidos de medicação que necessitavam de AUE, com consulta de documentos e pesquisa de possíveis alternativas terapêuticas, como foi o caso da clonidina, uma vez que esta se encontrava em rutura e sem previsão de entrega. Para tal, foram utilizadas as bases do Infomed, UpToDate e pesquisa e consulta de artigos científicos disponíveis no PubMed. Por último, colaborei na reformulação do impressos que identificam os medicamentos contidos nos frigoríficos do ambulatório, atualizando a lista com as notações próprias do sistema de segurança LASA, “Look Alike, Sound Alike”, ou seja, medicamentos que apresentam semelhanças no nome a nível ortográfico e/ou fonético.

3.2. Receção e conferência

Aquando da receção, um AO é responsável por realizar a conferência dos medicamentos, PF e dispositivos médicos, com supervisão de um TSST e do FH da área da gestão. Como tal, é realizada uma conferência qualitativa e quantitativa, comparando com a guia de remessa, de modo a garantir que a quantidade constada na nota de encomenda e na fatura correspondem à quantidade entregue. Também é verificada a integridade das embalagens, validades e lotes.

Quanto à conferência de psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados, esta é responsabilidade exclusiva do FH, assim como os medicamentos usados nos ensaios clínicos são conferidos pelo FH responsável por esta área. A conferência de hemoderivados também exige a conferência dos boletins de análise e dos respetivos certificados de autorização de utilização de lote (CAUL) emitidos pelo INFARMED, que são posteriormente arquivados juntamente com a respetiva fatura em dossiers específicos.

Terminada a conferência e introdução informática dos produtos, procede-se ao seu armazenamento, respeitando as especificações de qualidade no que concerne a condições especiais de armazenamento, dando prioridade aos medicamentos de frio, aos estupefacientes e psicotrópicos, citotóxicos e por fim aos restantes medicamentos, PF e dispositivos médicos.

Na eventualidade de ser detetado algum problema com um dos produto (dosagem incorreta; problemas de integridade, entre outros), este é colocado em quarentena, e procede-se à sua devolução, entrando em contacto com o fornecedor.

Durante o estágio e atendendo à pandemia que se vive em função da Covid-19, foi observada e acompanhada, com o FH responsável, a receção e conferência de encomendas com vacinas de mRNA contra a COVID-19, Comirnaty. No circuito que inclui a receção escoltada por membros da força de segurança, e posterior transporte e armazenamento em congelador, com temperatura entre -90 °C e -60 °C, que se encontrava no Serviço de Hematologia.

3.3. Armazenamento

Dada entrada informática dos produtos rececionados, procede-se ao armazenamento destes pela ordem de prioridade referida anteriormente. Em todos os armazéns dos SF do HDES, a disposição dos produtos nas prateleiras e gavetas é feita por ordem alfabética da denominação comum internacional (DCI) e por forma farmacêutica, segundo a regra FIFO (*First In, First Out*) e FEFO (*First Expired, First Out*), para que seja dada prioridade de dispensa aos produtos com o menor prazo de validade.

Para garantir a qualidade, estabilidade e segurança dos produtos, os parâmetros de temperatura e humidade são monitorizados continuamente e registados. Como tal, garante-se que a temperatura de cada armazém se encontra inferior a 25°C e a humidade

menor que 60%, enquanto a temperatura dos frigoríficos deve ser mantida entre os 2 e 8°C, sendo esta controlada por sensores de temperatura que em caso de avaria emitem um sinal informático que será detetado por uma equipa técnica do HDES, permitindo atuar imediatamente de modo a preservar e salvaguardar as condições de armazenamento destes medicamentos e produtos farmacêuticos de frio.

3.4. Controlo dos prazos de validade

A verificação e controlo dos prazos de validade é de extrema importância para garantir a segurança, eficácia e qualidade da terapêutica. Assim sendo, estes prazos devem ser devidamente verificados e controlados, recorrendo ao sistema informático visto que a introdução do lote e prazo de validade, permitem a sua rastreabilidade e obtenção de informação acerca dos medicamentos que estão a expirar o prazo de validade(2).

Mensalmente retiram-se das prateleiras e gavetas os produtos cuja validade expire nos 3 meses seguintes. Estes são colocados numa área específica de quarentena e é colocada a indicação “Produto a acabar a validade” nas prateleiras onde se encontravam anteriormente. Concomitantemente, é realizado um pedido de devolução aos fornecedores. Estes podem aceitar o pedido de devolução e recolher os produtos, trocar por outros com prazo de validade superior ou emitir uma nota de crédito. Caso o pedido não seja aceite, é dado abate da medicação no SI e esta é depositada nos contentores de resíduos do grupo IV para posterior eliminação.

De modo a evitar o desperdício e acumulação de medicação com prazos de validade reduzidos, a entrada de produtos com prazo de validade inferior a 6 meses necessita um formulário de exceção e estes só serão aceites caso o consumo mensal deste medicamento, PF ou dispositivo médico o justifique; caso o laboratório não possua naquele momento produtos com prazo de validade superior e não haja um equivalente disponível; se houver um compromisso de possibilidade de troca; e caso o produto seja imprescindível(2).

Ao longo do estágio, foi possível acompanhar a recolha da medicação, cuja validade expirava em 3 meses, acondicionamento destas na zona destinada à medicação em quarentena e tratamento logístico da devolução.

4. Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

A distribuição de medicamentos e outros PF no meio hospitalar é fundamental para garantir o bom funcionamento do hospital e permitir que todos os serviços do HDES e utentes, internados ou em modo ambulatorio, têm acesso ao tratamento mais adequado com a maior qualidade e segurança.

Assim, garantir o cumprimento da prescrição; racionalizar a distribuição dos medicamentos; garantir a administração correta do medicamento certo na dose certa são alguns dos objetivos da distribuição de medicamentos, o que permite reduzir a possibilidade de

ocorrência de erros com a administração de medicamentos não prescritos, a administração por vias incorretas, ou a utilização de doses incorretas, entre outras. Também favorece a monitorização da terapêutica e a redução do tempo de enfermaria dedicado à realização de tarefas administrativas e manipulação dos medicamentos, melhorando assim os cuidados de saúde prestados na unidade hospitalar e consequentemente diminuindo os custos com a terapêutica(2).

Para tal, é importante entender os diferentes circuitos de distribuição de medicamentos existentes no HDES, E.P.E.R.:

➔ **Distribuição aos utentes internados**

- Distribuição Tradicional:
 - Reposição de stocks nos serviços clínicos
 - Medicamentos sujeitos a controlo especial (psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados)
- DDDU

➔ **Distribuição aos utentes externos**

- Ambulatório Interno
- Ambulatório Externo – UVP

4.1. Distribuição Tradicional

É da responsabilidade da distribuição tradicional o aviação de medicamentos e produtos farmacêuticos, a fim de efetuar a reposição de stocks pré-definidos e específicos de cada serviço clínico. A definição destes níveis são baseados no historial de consumos, na aplicação da análise ABC de consumos e nas especificidades do serviço em questão.

Pretende-se ainda nesta área de distribuição, dar resposta a pedidos urgentes dos serviços clínicos, dispensar medicamentos sujeitos a uma legislação específica, como os psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados. É também através da distribuição tradicional que é cedido material de penso, injetáveis de grande volume, desinfetantes e alguns medicamentos multidoses. Devido à constante alteração de terapêutica ou devido ao reduzido tempo de permanência do paciente no serviço, determinados serviços do HDES não possuem sistema de distribuição por dose unitária, sendo o sistema da distribuição tradicional aquele que distribui os medicamentos a estes serviços.

Neste circuito de distribuição, é enviada uma requisição aos SF, alvo da validação, qualitativa e quantitativa, do FH. Após aprovação, um AO prepara o pedido sendo posteriormente conferido por um FH ou TDT.

Relativamente à requisição, esta pode ser feita informaticamente através do SI da *Glinnt*, no entanto, as requisições dos medicamentos que estão sujeitos a controlo especial e as de material de penso são realizadas em modelos próprios e específicos.

O período de tempo reservado a esta área da Farmácia Hospitalar, inclui a leitura dos procedimentos específicos, acompanhamento e observação do circuito da distribuição tradicional da medicação, incluindo aquela que é sujeita a controlo e a legislação específica.

Ainda neste período, a orientadora de estágio deu-me a conhecer todo o material de penso, os produtos de nutrição entérica/parentérica e as substâncias utilizadas para fins de diagnóstico existentes nos SF, explicando o funcionamento e as particularidades de todos estes produtos.

4.1.1. Medicamentos sujeitos a controlo especial

São vários os compostos que estão incluídos neste grupo de medicamentos, nomeadamente, os psicotrópicos, estupefacientes, hemoderivados e os análogos da eritropoietina humana, antibióticos de justificação obrigatória e medicamentos que não se encontrem incluídos no FHNM nem na Adenda Hospitalar. Devido às características destes fármacos, é essencial garantir que estão submetidos a um rigoroso controlo de modo a garantir o seu uso racional e adequado.

4.1.1.1. Psicotrópicos e estupefacientes

Conhecendo o potencial aditivo destas substâncias, é necessária a criação de um circuito específico só para estas com o objetivo de controlar todo o seu percurso no interior do HDES, desde a receção até à administração no utente, evitando assim a possibilidade de tráfico e/ou abuso destes compostos.

Estes medicamentos estão sujeitos a uma legislação especial, que determina o seu armazenamento local reservado e em armários devidamente fechados, tipo cofre. Todos os movimentos são registados pelo FH, entradas e saídas, no livro “Copiador de estupefacientes e psicotrópicos”. Aquando da dispensa, é necessário que seja feita uma requisição informática, pelo serviço clínico, assim como o preenchimento do Anexo X, modelo nº1509, do Instituto Nacional da Casa da Moeda (INCM) (anexo II), por parte do médico prescriptor. Neste documento terá de estar identificado o produto pretendido através da DCI, a forma farmacêutica, a dose e o número do processo do utente para que o FH possa avaliar a requisição e validar a mesma.

É necessário que todos os profissionais responsáveis pela validação, conferência, transporte e administração do psicotrópico ou estupefaciente assinem o Anexo X, garantindo assim o registo de todos os movimentos destes produtos nos diferentes serviços e o controlo do circuito.

Quanto ao transporte, este é realizado por um AO dos SF, que leva a medicação juntamente com o Anexo X para que o enfermeiro que a receceione o possa assinar. Depois, o Anexo X original volta para os SF, para arquivo, enquanto o duplicado fica no serviço clínico.

A cada três meses é obrigatório enviar à Direção Regional de Saúde os mapas de estupefacientes, onde estão elencados os stocks existentes no HDES, E.P.E.R., as entradas e saídas destes produtos.

Foi-me dada informação sobre o enquadramento legal destes, assim como as funcionalidades do SI mais utilizadas neste serviço. Observei as várias etapas inerentes ao circuito destas substâncias, nomeadamente a validação, conferência e preenchimento do Anexo X da INCM assim como o registo no livro “Copiador de estupefacientes e psicotrópicos”.

4.1.1.2. Derivados do plasma humano ou hemoderivados e eritropoietina

À semelhança dos estupefacientes, os derivados do plasma humano ou hemoderivados, estão sujeitos a uma legislação específica e a um elevado controlo. Assim, todos os procedimentos relacionados com a requisição, validação, distribuição e administração têm de ser registados para controlo destas substâncias e facilitar a rastreabilidade das mesmas(5).

Nestes produtos, para além da prescrição informática, também é obrigatório o preenchimento do modelo impresso nº 1804 da INCM, composto pela “via farmácia” e pela “via serviço” (ambas disponíveis no Anexo III). Após o preenchimento dos quadros A e B pelo médico prescriptor, ambas as vias são enviadas aos SF, sendo responsabilidade do FH conferir a prescrição, validar a mesma e preencher o quadro C do modelo impresso antes de enviar a medicação para o serviço clínico. Neste quadro, deve ser identificado o produto solicitado, a dose, a quantidade necessária, o lote, o fornecedor e o número do CAUL. De seguida, o FH deve registar a saída dos produtos no livro “Copiador de registo de saída de hemoderivados” e a medicação, juntamente com os impressos e respetivo CAUL dos produtos, deve ser transportada ao serviço em questão, a fim de ser disponibilizada ao doente. Nessa altura, o enfermeiro responsável pela administração dos hemoderivados preenche o quadro D, sendo a “via serviço” arquivada juntamente com o processo do utente e a “via farmácia” remetida aos SF para arquivo.

Quanto aos medicamentos hemoderivados não administrados, estes são devolvidos aos SF, juntamente com o “Impresso de Devolução de Hemoderivados”, devidamente preenchido.

Em relação às eritropoietinas, o circuito destas substâncias, decorre segundo a legislação em vigor, Decreto-Lei n.º 270/2002, de 2 de Dezembro, apenas podendo ser dispensadas pelo FH mediante prescrição efetuada por médicos hematologistas, nefrologistas ou oncologistas(6).

Durante o estágio aprendi sobre o enquadramento legal destes medicamentos e observei as várias etapas inerentes ao circuito destas substâncias, nomeadamente a validação,

conferência e preenchimento dos modelos impressos assim como o registo no livro “Copiador de registo de saída dos hemoderivados”.

4.2. Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária

É através da DIDDU, que cada paciente internado, tem acesso a toda a medicação prescrita para as 24 horas do dia. Esta medicação é preparada de modo individual e específico para cada utente, estando devidamente separada consoante a hora de toma.

Segundo o Manual de Farmácia Hospitalar, este sistema aumenta a segurança no circuito do medicamento, racionaliza melhor a terapêutica, diminui o tempo que os enfermeiros teriam de perder em aspetos de gestão relacionados com o medicamento, permitindo assim que estes possuam mais tempo para prestar cuidados aos doentes e diminui o desperdício(2).

Como tal, a DIDDU do HDES garante a distribuição da medicação necessária para um período de 24 horas, exceto na sexta-feira e em véspera de feriado. Nesses dias, os SF preparam toda a medicação necessária para o fim-de-semana e feriado, pois a farmácia funciona em regime de prevenção nos dias não úteis.

Feita a prescrição médica através do SI, o FH terá de validar a mesma, de modo a detetar e prevenir possíveis interações medicamentosas, prescrição incorreta de medicação, duplicação de terapêutica, posologias inadequadas, doses incorretas ou administração de formas farmacêuticas não adequadas ao paciente, entre outros parâmetros. Também é necessário averiguar se existe algum registo de reações adversas que tenham ocorrido anteriormente a algum medicamento da terapêutica prescrita, e verificar se existe justificação ou aprovação da CFT nas situações em que esta é obrigatória, nomeadamente, na prescrição de determinados antibióticos.

Só após a validação das prescrições, é que se procede à preparação dos módulos de medicação. Esta pode ser realizada manualmente ou, preferencialmente, com recurso a equipamentos semi-automáticos, do tipo Kardex, por exemplo. Esta é preferível, pois a probabilidade de haver erros é menor, para além que se reduz o tempo destinado a esta tarefa, aumentando a produtividade do serviço, e pelo facto de também permitir racionalizar os diversos stocks nas unidades de distribuição(2).

Nessa altura, os AO são responsáveis por identificar as gavetas dos módulos de medicação de cada serviço, por utente, e preparar os módulos. Cada gaveta corresponde a um doente, devendo estar identificada com o nome deste, o número do processo clínico, a data de nascimento e o serviço e cama em que este se encontra. Cada uma das gavetas apresenta seis compartimentos correspondentes aos diferentes possíveis horários das tomas. Por fim, cabe aos TSDT preparem as gavetas, dispensando os medicamentos, por toma e por doente, para posteriormente serem entregues nos vários serviços clínicos.

De maneira a facilitar o bom funcionamento do sistema DDDU, a preparação dos módulos de medicação é dividida nos serviços preparados da manhã, entregues pelas 14:00H, sendo estes a Cardiologia, Serviço Doenças Infecciosas, Cirurgia III, Ortopneumatologia, Pediatria e Psiquiatria e nos entregues na tarde até às 17:00H, que incluem a Cirurgia I, II e IV, a Medicina I, II, III, IV e V, a Pneumologia e a Unidade de Cuidados Paliativos. A medicação excedente que retorna aos SF nas gavetas é recolhida, conferida e armazenada por DCI, forma farmacêutica e dose, caso se apresente em boas condições, devendo ser novamente introduzidas no SI para atualizar os stocks.

Ao longo da semana de 8 a 12 de fevereiro, li o procedimento e observei todas as etapas realizadas neste circuito de distribuição. Foi-me explicado o processo da validação com oportunidade de assistir, à confirmação de dosagens, da determinação do número de ampolas necessárias para as perfusões, assim como das velocidades de perfusão. Pude também assistir a uma situação em que foi necessário comunicar com o médico prescritor a possibilidade de alteração da forma farmacêutica prescrita para uma mais adequada ao utente consoante a situação clínica deste.

4.3. Distribuição em Ambulatório

A distribuição de medicação em regime de ambulatório deve-se à necessidade de aumentar o controlo e vigilância em determinadas patologias, devido à possibilidade de se verificarem efeitos secundários graves associados à terapêutica, à necessidade de promover a adesão à terapêutica e para efeitos de participação a 100% de determinados medicamentos(2).

Este regime acarreta várias vantagens, tais como a redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar, a diminuição e prevenção dos riscos associados a um internamento hospitalar, e o facto de permitir que o utente realize o tratamento no ambiente familiar(2).

A cedência de medicamentos também pode ser realizada enviando para o Hospital Dia de Pneumologia, Hospital Dia Polivalente e Hospital Dia de Hemodiálise, tendo em conta as “Boas Práticas da Farmácia Hospitalar”, as normas internas do HDES, E.P.E.R., e respeitando a legislação em vigor. Isto permite facilitar o processo de cedência aos utentes que tenham dificuldades em levantar a sua medicação diretamente nos SF ou aqueles cuja administração da medicação seja realizada em meio hospitalar.

Por norma, a medicação dispensada em regime de ambulatório é a necessária para 30 dias, no entanto, pode ser entregue uma maior quantidade consoante a data das próximas consultas, a zona de residência, dificuldade de deslocação ao HDES, E.P.E.R., entre outras.

Também é responsabilidade do ambulatório do HDES, preparar e enviar a medicação para ser entregue nos diferentes centros de saúde da RAA e no domicílios de determinados

utentes que são seguidos no HDES, mas habitam nas outras ilhas da região ou têm dificuldade para levantar a medicação no hospital.

Assim, está autorizada a dispensa aos utentes com patologia crónica abrangida pela legislação atual, nos quais se inclui patologias como a artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas, fibrose quística, insuficientes renais crónicos, transplantados renais, infeção por HIV, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Lennox-Gaustaut, hepatite C, esclerose múltipla, acromegalia, doença de Crohn e colite ulcerosa, como se pode observar no Anexo IV. Também os pacientes que necessitem de hormona de crescimento e os a realizar profilaxia da rejeição aguda do transplante alogénico, têm acesso à medicação 100% comparticipada. Também está autorizada a dispensa de métodos contraceptivos invasivos no âmbito da consulta de planeamento familiar, assim como a dispensa de vacinas para imunoterapia específica, sendo estas personalizadas e encomendadas diretamente ao laboratório.

O Decreto Legislativo Regional n.º 20/2015/A (7), permite que os dadores benévolos de sangue, do Serviço de Hematologia do HDES, podem usufruir gratuitamente dos medicamentos incluídos no Formulário do HDES, deste modo a dispensa de medicação através do ambulatório, pode ocorrer desde que estes tenham efetuado mais de 10 doações.

Também está garantida a dispensa a doentes cuja cedência de medicação tenha sido autorizada pela CFT e pelo conselho de administração, uma vez que sofrem de patologias não abrangidas pela legislação em vigor, cuja medicação não pode ser adquirida nas farmácias comunitárias.

Numa situação de rutura de medicamentos vendidos nas farmácias comunitárias, os utentes podem adquirir a mesma no HDES ao preço de custo sem comparticipação, mediante a apresentação de 3 carimbos de farmácias diferentes a comprovar que a mesma não está disponível. No entanto, o hospital deve avaliar a disponibilidade do medicamento no HDES, salvaguardando sempre a continuidade dos tratamentos dos doentes internados ou em regime ambulatório.

Para além das situações acima referidas, o ambulatório do HDES, E.P.E.R., dispensa produtos dietéticos aos utentes com fenilcetonúria, comportando os custos dos transportes dos mesmos. O serviço de nutrição prescreve os produtos e os SF realizam a encomenda dos mesmos ao Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães, que os envia ao HDES para posterior distribuição aos doentes.

Relativamente ao procedimento de cedência de medicação através do ambulatório, inicialmente é feita uma avaliação da prescrição médica realizada através do SI, verificando o histórico de prescrições e cedências para confirmar se há cumprimento dos requisitos

para a cedência desta. No momento de entrega da medicação devem ser explicados os objetivos da terapia farmacológica, o regime posológico e principais efeitos secundários possíveis e é feito um apelo à adesão à terapêutica.

Todos os dias o FH deve fazer a conferência do receituário, para corrigido algum erro que possa ter ocorrido, em tempo útil.

No ambulatório, li o procedimento e a documentação legal associada. Foi-me explicado o SI e as funcionalidades mais aplicadas no ambulatório, assim como o funcionamento do Kardex. Acompanhei diversas dispensas e conferências do receituário. Observei a preparação da medicação para ser enviada aos centros de saúde da RAA, e colaborei na preparação da medicação de alguns utentes sob supervisão de um FH. Também tive a oportunidade de assistir à primeira cedência de medicação a um utente, na qual para além de ser explicado o funcionamento do ambulatório e a periodicidade com que o utente deveria levantar a sua medicação, foram referidos os objetivos da terapêutica e os principais efeitos secundários que poderia desenvolver.

5. Farmacotecnia

A manipulação de matérias-primas com o propósito de obter uma forma farmacêutica para posterior administração nos utentes é responsabilidade da farmacotecnia e dos FH e TSDT que nela se inserem. Este serviço dá resposta à preparação de medicação específica ao utente, sendo ajustada à terapêutica prescrita, ao perfil fisiopatológico e às necessidades específicas de cada um. No HDES, E.P.E.R., a farmacotecnia engloba duas vertentes essenciais, nomeadamente a fabricação de preparações estéreis (medicamentos citotóxicos e não citotóxicos) e não estéreis (fórmulas magistrais e oficinais).

A elaboração destas formulações, é regulada pelos Decretos-Lei n.º 90/2004 e n.º 95/2004, e pela Portaria n.º 594/2004, que aprova as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar”, de modo a garantir a exigência e controlo de produção de formas farmacêuticas seguras e eficazes(2).

5.1 Preparação de Fórmulas Farmacêuticas Estéreis

Na preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis é crucial garantir que são adotados cuidados específicos para impedir a possibilidade de contaminação microbiológica no processo de fabrico. Para que tal seja atingido, a produção deve ser realizada em salas limpas alimentadas com ar filtrado por filtros HEPA, e a entrada de pessoal e materiais é feita por meio de antecâmaras (2, 8, 9).

No HDES, E.P.E.R., a preparação destes medicamentos é realizada na UPC, constituída por uma sala de trabalho (com pressão positiva), uma sala de equipamento de proteção individual (com pressão positiva), uma antecâmara (com pressão positiva) e uma sala limpa (com pressão negativa). Na sala de trabalho são conferidos e validados os protocolos terapêuticos e preparados os tabuleiros para serem enviados para a sala limpa através de

um *transfer*, enquanto na sala de equipamento de proteção individual é feita a troca de equipamento para um vestuário adequado que consiste numa bata impermeável, luvas, touca, proteções de calçado e máscara FP3. Em que relação à sala limpa, esta está equipada com duas câmaras de fluxo laminar vertical que permitem a proteção do operador e impedem a contaminação da preparação.

Embora a área de preparação de citotóxicos e não citotóxicos não estejam fisicamente separadas, essa separação é feita temporalmente. Como tal, a ordem de manipulação na UPC: preparação de anticorpos monoclonais em âmbito não oncológico; manipulação de fármacos com capacidade carcinogénica; manipulação de fármacos citotóxicos para âmbito não oncológico e por último manipulação de fármacos citotóxicos e anticorpos monoclonais para quimioterapia.

Relativamente à nutrição parentérica, esta não é preparada pelos SF do HDES, uma vez que o hospital não têm recursos humanos suficientes nem instalações e equipamentos específicos para a sua preparação, recorrendo-se às bolsas de alimentação parentérica fornecidas pela Indústria Farmacêutica.

5.1.1 Preparação de citotóxicos

Na UPC, o processo de preparação de citotóxicos começa pela avaliação, interpretação e validação do esquema terapêutico prescrito pelo médico oncologista. Nesta fase, é verificado se o esquema terapêutico se adequa ao paciente oncológico e são confirmados os cálculos da área de superfície corporal (BSA), das dosagens (tendo em atenção que alguns compostos têm um limite máximo de dose), dos volumes de diluição, a ordem de administração das preparações e o tempo de perfusão e a estabilidade das preparações. Por norma, as prescrições são realizada eletronicamente, mas na hematologia oncológica e na urologia, as prescrições ainda são realizadas em papel. Nesses casos, faz-se a programação com 3 dias de antecedência dos doentes previstos e elabora-se o mapa de produção na mesma altura.

Após a validação, são preparados os tabuleiro com o mapa de produção, os rótulos, os fármacos e as soluções de constituição e diluição. Estes são transferido para a sala limpa através de um *transfer*, após desinfeção com álcool a 70°.

No interior da sala limpa é selecionado o material necessário para a manipulação e o segundo FH faz a dupla validação dos protocolos de quimioterapia e dos respetivos rótulos, assim como da manipulação realizada pelo TSDT. De seguida, os tabuleiros com as preparações são enviados, através do *transfer*, novamente para a sala de trabalho, onde o outro farmacêutico rotula e protege adequadamente o fármaco da luz, caso seja necessário. Nesta altura as preparações são entregues à equipa de enfermagem responsável pela administração nos doentes oncológicos.

No entanto, nem todas as preparações são administradas no Hospital Dia de Oncologia, devendo ser acondicionadas em malas de transporte específicas, e entregues no determinado serviço clínico.

Na semana destinada à integração na UPC, li o Manual de Oncologia do HDES, o Manual de Procedimentos inerentes a esta área e observei a validação dos planos de quimioterapia, a conferência dos cálculos do BSA, das doses, dos volumes de diluição e das velocidades de perfusão, assim como da ordem de administração destas. Acompanhei a elaboração dos mapas de produção, das “folhas farmacotécnicas” e respetivos rótulos, e colaborei na preparação e desinfeção dos tabuleiros para serem entregues à sala limpa, assim como na proteção da medicação da luz, sempre com supervisão. Também pude auxiliar na entrega das preparações à equipa de enfermagem do Hospital Dia de Oncologia, para administração nos utentes, e, a meio da semana, tive a oportunidade de entrar na sala limpa para observar a preparação da medicação citotóxica.

5.1.2 Preparações de medicamentos estéreis não citotóxicos

Como referido anteriormente, a preparação destes medicamentos é realizada na UPC, na mesma sala limpa em que são preparados os citotóxicos. Idealmente a preparação destes deveria ser realizada noutra sala limpa, no entanto devido à falta de instalações do HDES, e devido às necessidades dos utentes, utiliza-se apenas uma das câmaras de fluxo laminar, deixando a outra reservada para a preparação de citotóxicos. Estas preparações são manipulados pelos TSDT após validação por um FH.

Durante a semana de 1 a 5 de fevereiro, pude observar a preparação de injeções intravítreas de aflibercept.

5.2 Preparação de Fórmulas Farmacêuticas não Estéreis

Relativamente à preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis, esta é realizada no laboratório de farmacotecnia dos SF.

Neste processo, o FH é responsável pela validação da prescrição médica e preenchimento do “Pedido de preparação de medicação manipulada”, que, será depois entregue a um TDT, responsável pela execução da mesma. Este TDT terá de preencher as Fichas Técnicas de Preparação, com o nome do utente, serviço clínico, quantidade a preparar, origem, lote e prazo de validade das matérias-primas usadas, as quantidades pesadas e o rótulo do manipulado. Posteriormente o FH confere o manipulado, e se estiver tudo conforme, é rotulada a medicação manipulada e é arquivada a Ficha Técnica para eventual consulta posterior caso seja necessário.

5.2.1 Fórmulas magistrais, oficinais e papéis medicamentosos

Tanto as fórmulas magistrais como as oficinais são da responsabilidade do FH e têm de obedecer às “Boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”, constadas no anexo da Portaria nº 594/2004, de 2 de junho(10).

Consideram-se fórmulas magistrais as preparações que são prescritas para um determinado utente, devendo ser utilizado o método mais adequado ao tipo de preparação do manipulado, tendo em consideração a fórmula prescrita pelo médico, adaptada às características do doente. Quanto aos preparados officinais, estes são produzidos segundo as orientações do Formulário Galénico.

Os papéis medicamentosos são também preparados nos SF do HDES, E.P.E.R, a partir de formas farmacêuticas sólidas, quando não existe a dose prescrita no mercado. Estes são muito prescritos no serviço de neonatologia, pediatria e geriatria, sendo a dose adaptada ao peso e condição clínica do utente.

5.2.2 Reembalagem de comprimidos e cápsulas

De forma a permitir aos SF disporem dos medicamentos, nas doses prescritas, de forma individualizada e sem necessitar de mais manipulação por parte da equipa de enfermagem, o HDES, E.P.E.R., recorre ao processo de reembalagem de comprimidos e cápsulas. Este processo garante a estabilidade, qualidade e segurança do medicamento e deve ser sempre seguido por uma etapa de rotulagem (DCI, dose, lote e prazo de validade) para permitir a identificação do fármaco reembalado. De notar que, se o comprimido tiver de ser fracionado (em metades ou quartos) o prazo de validade diminui para 3 meses, enquanto no caso de reembalagem dos comprimidos e cápsulas inteiras o prazo de validade passa a ser de 6 meses.

No estágio observei a sala de reembalagem assim como as duas máquinas semiautomáticas responsáveis por realizar o reembalamento e tive a oportunidade de auxiliar, com supervisão, na etiquetagem dos blister da medicação a repor no kardex.

6. Cuidados farmacêuticos hospitalares

Promover e melhorar o uso racional dos medicamentos é uma das missões dos Cuidados Farmacêuticos. São várias as práticas englobadas neste serviço, nomeadamente a validação das prescrições médicas, a dispensa de medicação e concomitante aconselhamento farmacêutico, a Farmácia Clínica, a Reconciliação Terapêutica e a Farmacovigilância, contribuindo para a diminuição de ocorrência de erros e problemas derivados da medicação, como por exemplo, efeitos adversos, interações medicamentosas e toxicidade, entre outros.

6.1 Farmácia Clínica

Baseia-se na intervenção farmacêutica centralizada no utente e nas melhores práticas e maneiras de lhes fornecer os melhores cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis. Para que tal seja possível, o FH tem de pertencer a uma equipa multidisciplinar, juntamente com os restantes profissionais de saúde que contactam com o utente, acompanhando diretamente o doente nos serviços e auxiliando os médicos e enfermeiros desse serviço clínico.

Atualmente no HDES, são realizadas visitas clínicas, à Unidade de Cuidados Intensivos e Intermédios, ao Serviço de Ortopedia e à Unidade de Cuidados Paliativos. Nestas visitas, que consistem em reuniões multidisciplinares, são avaliados os quadros clínicos dos utentes inseridos nesse serviço clínico, verificada a existência de possíveis interações medicamentosas, deteção de efeitos secundários, e a necessidade ou não de alterar ou ajustar o esquema terapêutico consoante a evolução clínica que cada um dos doentes. Nestas situações é fundamental avaliar o risco/benefício de manter ou alterar a terapêutica. Para além das visitas clínicas, nos SF é feito o acompanhamento da situação clínica dos doentes dos Cuidados Intensivos e dos Cuidados Intermédios, registando, diariamente, todos os dados referentes à terapêutica anterior ao internamento, o motivo do mesmo, parâmetros bioquímicos relevantes, o plano farmacoterapêutico instituído, entre outros parâmetros. Através destas informações, são averiguadas possíveis interações e/ou desenvolvimento de efeitos secundários, assim como alterações que poderão ser benéficas para o utente.

Neste estágio tive a oportunidade de observar a dinâmica inerente à revisão terapêutica de doentes dos Cuidados Intensivos, da Unidade de Cuidados Intensivos e de Cuidados Intermédios. Foi-me dado a conhecer alguns dos projetos desenvolvidos no hospital, no âmbito da promoção da notificação de erros, e de estratégias a adotar como forma de os minimizar.

Observei a verificação de interações medicamentosas e simplificação de esquemas terapêuticos dos utentes da Unidade de Cuidados Paliativos e pude assistir à reunião multidisciplinar desta unidade, assim como a uma reunião realizada com as médicas responsáveis por este serviço clínico para discutir alterações a implementar na terapêutica de cada utente.

6.2 Farmacovigilância

A recolha, o registo e a notificação da ocorrência de reações adversas graves ou reações não esperadas a um medicamento deve ser efetuada o mais rapidamente para o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Para que este processo ocorra eficientemente, todos os profissionais de saúde têm a obrigação de informar sobre a ocorrência de reações adversas, tornando assim os hospitais em unidades de farmacovigilância(2).

No HDES, E.P.E.R., foi criada a Unidade de Farmacovigilância dos Açores, pertencente ao SNF, encarregue pela monitorização das reações adversas a medicamentos na RAA e pela notificação destas na base de dados europeia, , que não se encontra na alçada dos Serviços Farmacêuticos

7. Ensaios clínicos

Segundo a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, ensaio clínico define-se como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos

clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.” Esta abrange também “o regime da realização de ensaios com medicamentos de uso humano”, assim como, o “regime da investigação clínica de dispositivos médicos”(11).

O HDES, E.P.E.R. possui uma Unidade de Ensaios Clínicos (UEC) que está sob a responsabilidade de um FH com formação na área, cujas funções incluem rececionar os produtos, reportar a receção deste de forma *online* ou via telefónica segundo o protocolo do ensaio, armazenar os produtos, dispensar os mesmos com base na prescrição médica em formulário específico do ensaio ou no formulário criado pela UEC e proceder ao seu registo nos formulários do ensaio, monitorizar os prazos de validade trimestralmente, monitorizar a temperatura da UEC e dos frigoríficos lá presentes por meio de um *datalogger* e participar em reuniões de implementação e desenvolvimento de novos ensaios clínicos. A UEC deve possuir o dossier do ensaio clínico, composto pelo protocolo do ensaio, informações do investigador, contactos, aprovações da comissão de ética, INFARMED e comissão de proteção de dados, certificados de receção, contabilização, dispensa, controlo de temperatura e dos prazos de validade da medicação experimental, devendo este dossier ficar guardado nos armários da UEC cujo acesso é restrito.

Durante a realização do meu estágio não havia nenhum ensaio clínico a decorrer no hospital. Apesar disso, foram lidos os procedimentos e a legislação de suporte aos ensaios clínicos e tive a oportunidade de ver o espaço físico da UEC, assim como, alguns dossiers de ensaios realizados anteriormente no HDES, E.P.E.R.

8. Comissões técnicas

No HDES, E.P.E.R., são várias as comissões técnicas nas quais os FH participam. Como exemplos destas, temos a CFT, a Comissão do PPCIRA, a Comissão de Qualidade, a Comissão de Catástrofe, a Comissão de Ética, a Comissão de Feridas, entre outras, sendo a CFT e a Comissão do PPCIRA das comissões com maior relevância no hospital.

Relativamente à CFT, esta é constituída por médicos e farmacêuticos em igual número, nomeados pelo CA, e é presidida pelo Diretora clínica do hospital. Os objetivos desta comissão passam por regulamentar a seleção e utilização dos medicamentos e/ou outros PF no HDES; se necessário, averiguam a adequação das terapêuticas prescritas aos doentes; autorizaram o uso *off label* de alguns medicamentos consoante o utente; selecionam os fármacos que irão ser disponibilizados no hospital de entre as alternativas terapêuticas constadas no FNM; contribuem para a notificação de reações adversas; monitorizam o cumprimento dos critérios de utilização dos medicamentos emitidos pela

Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica; validam os pedidos de medicação feitos no portal da hepatite C; fazem os pedidos de AUE e debatem estratégias para a utilização racional dos medicamentos no HDES, E.P.E.R.

Quanto à Comissão do PPCIRA, esta é formada por uma equipa multidisciplinar, constituída por FH, médicos e enfermeiros. Resulta da fusão do Programa Nacional de Controlo de Infecção com o Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos, tendo como propósito diminuir a taxa de infeções adquiridas em contexto hospitalar, controlar a prescrição de antibióticos e promover o uso correto da medicação antibiótica, assim como diminuir as taxas de resistência a estes.

Cabe ao FH avaliar, duas vezes por semana, o número de doentes cuja terapêutica inclua carbapenemos ou quinolonas, a duração desse tratamento e a justificação clínica para a utilização destes. Se indicado, deverá sugerir alterações à antibioterapia, nomeadamente, se houver alternativas terapêuticas mais indicadas, ou em resposta aos resultados obtidos dos antibiogramas. Deve também apelar aos profissionais de saúde para a realização de antibiogramas e para a importância da identificação do agente microbiológico antes de iniciar a terapêutica, para que esta seja a mais dirigida e específica possível.

9. Conclusão

A realização deste estágio hospitalar no HDES, E.P.E.R., foi fundamental para complementar e consolidar o conhecimento adquirido ao longo destes 5 anos a frequentar o ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Permitiu-me compreender todas as áreas de intervenção dos SF num hospital assim como o papel do FH nestas, os circuitos existentes na farmácia hospitalar e o enquadramento legislativo dos mesmos. Elucidou-me também para a participação dos FH nas comissões hospitalares, tal como a missão destas, e a procura de estratégias a adotar em prol do bem estar e saúde dos utentes.

Referencias Bibliográficas

1. Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta-Delgada EPE. História 2016 [Available from: <http://arquipelagocentrodeartes.azores.gov.pt/website/wp-content/uploads/2016/11/Informacao-do-HDES.pdf>].
2. Manual da Farmácia Hospitalar: Gráfica Maiadouro; 2005. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.
3. Despacho n.º 3837/2017: Diário da República n.º 88/2017; 2017. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/106980582>.
4. Decreto-Lei n.º 176/2006: Diário da República n.º 167/2006; 2006. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/540387>.
5. Despacho conjunto n.º 1051/2000: Diário da República n.º 251/2000; 2000. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/3623673>.
6. Decreto-Lei n.º 270/2002: Diário da República n.º 278/2002; 2002. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/441099>.
7. Decreto Legislativo Regional n.º 20/2015/A: Diário da República n.º 159/2015; 2015. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/70025058>.
8. Portaria n.º 42/92. Diário da República n.º 19/1992/1992. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/143325>.
9. Manual de Preparação de Citotóxicos 2013. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_162975572859_41255f09f07.pdf.
10. Portaria nº 594/2004. Diário da República n.º 129/2004/2004. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>.
11. Lei n.º 21/2014: Diário da República n.º 75/2014; 2014. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/25344024>.

Anexos

Anexo I: Plano de Integração nos SF do HDES



Plano de Integração nos Serviços Farmacêuticos do HDES, EPE/PD de Maria Rita Garcia

Caracterização	1º Dia (11 de janeiro 2021) Responsável: Ana Cristina Castanha	12 a 15 de janeiro de 2021 Responsáveis: Isabel França Sandy Garcia	18 a 22 de janeiro de 2021 Responsável: Mª da Conceição Sobral	25 a 29 de janeiro de 2021 Responsável: • Joana Menezes • Bruno Mendes	1 a 5 de fevereiro de 2021 Responsável: Ana Catarina T. Rodrigues
DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES	• CARACTERIZAÇÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS ✓ Definição e competências; ✓ Localização, estrutura e organização; ✓ Missão, políticas e objetivos; ✓ Organograma das áreas. • ORGANIZAÇÃO E GESTÃO ✓ Recursos Humanos; ✓ Metodologias de trabalho; ✓ Planos de Integração; ✓ Formação Contínua; ✓ Horários e Planos de Férias; ✓ Formação Contínua; ✓ Avaliação de desempenho.	• SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO TRADICIONAL ✓ Stocks nivelados; ✓ Requisições individualizadas; ✓ Circuitos especiais de distribuição. • CIRCUITO DE AQUISIÇÃO, PRESCRIÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTUPEFACIENTES	• Farmácia Clínica - Conhecer as funções e áreas de intervenção do Farmacêutico e os programas específicos de: ✓ Apoio à Unidade de Cuidados Intensivos, revisão terapêutica, intervenções farmacêuticas e respetivo registo. ✓ Reconciliação terapêutica	• AMBULATÓRIO INTERNO ✓ Familiarização com a legislação específica da área ✓ Acompanhamento na dispensa de medicamentos • Ensaio Clínicos	• Unidade Oncologia Dia ✓ Interpretação, validação das prescrições e elaboração das folhas farmacotécnicas ✓ Observação da manipulação dentro da sala limpa • Comissão de Ética

A Diretora dos Serviços Farmacêuticos

Ana Cristina Castanha
(Ana Cristina Castanha, Dra.)
11/01/2021

1/2



Plano de Integração nos Serviços Farmacêuticos do HDES, EPE/PD de Maria Rita Garcia

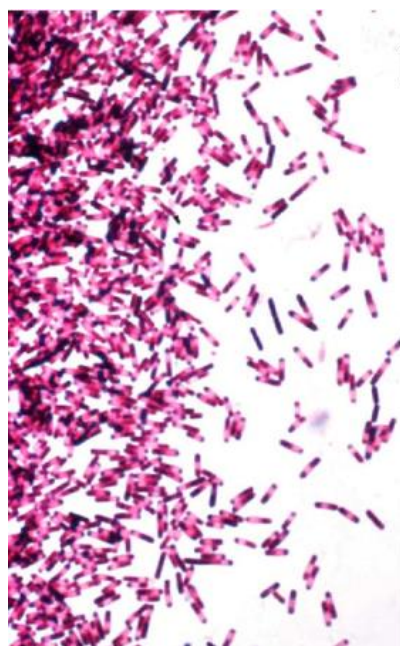
Caracterização	8 a 12 fevereiro de 2021 Responsável: Ana Cristina Pimentel	15 a 19 de fevereiro 2021 Responsáveis: Isabel Coutinho Nélia Coutinho	22 a 26 de fevereiro 2021 Responsáveis: Sandy Garcia
DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES	✓ DISTRIBUIÇÃO DIÁRIA EM DOSE UNITÁRIA ✓ Validação do Perfil Farmacoterapêutico no sistema informático. ✓ Conhecer o circuito de distribuição; ✓ Acompanhar a preparação dos módulos dos carros de medicação. ✓ Comissões ✓ Objetivos e funções; ✓ Conhecer as diferentes comissões existentes no HDES ✓ PPCIRA	• GESTÃO - Integração na área da Gestão de Stocks e Aquisições de Medicamentos e Produtos Farmacêuticos • CUIDADOS PALIATIVOS ✓ Revisão Terapêutica e respetivas intervenções relacionadas com a revisão; ✓ Informação ativa a questões colocadas pelo serviço; ✓ Reunião Semanal Multidisciplinar • FARMACOTECNIA ✓ Leitura dos procedimentos específicos da área ✓ Observação da manipulação de Fármacos, pesagens e embalagem	• CONSOLIDAÇÃO DE CONHECIMENTOS • APRESENTAÇÃO DO TRABALHO FINAL PROPOSTO NO ÂMBITO DO ESTÁGIO.

A Diretora dos Serviços Farmacêuticos

Ana Cristina Castanha
(Ana Cristina Castanha, Dra.)
11/01/2021

2/2

Anexo II: Apresentação PowerPoint sobre a “Abordagem Terapêutica ao *Clostridium difficile*”



Índice

Clostridium difficile
Apresentação clínica
Fisiopatologia
Diagnóstico
Tratamento
 Vancomicina
 Fidaxomicina
 Metronidazol
 Transplante de microbiota fecal
 Perspetivas futuras
Estirpe NAP1/BI/027
Clostridium difficile no HDES
Medidas de prevenção/controlo de infeção
Conclusão

C. difficile

- Bacilo Gram +
- Anaeróbio obrigatório
- $T_{\text{crescimento}} = 37^{\circ}\text{C}$
- Produtor de toxinas: Toxina A (TcdA) + Toxina B (TcdB)
- Forma esporos Ω
- Distribuição ubiqüitária
- Transmissão fecal-oral

Infeção por *C. difficile* (ICD)

Fatores de risco:

Idade > 65 anos
Hospitalização ou permanência em lares
Imunossupressão
Desnutrição
Doença renal crónica (DCI)
Doença hepática crónica (DHC)
Quimioterapia
Inibidores da bomba de prótons (IBP)
Antibióticos

[1] Schäffer H, Brettnick A. *Clostridium difficile* - From Colonization to Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:646. Published 2018 Apr 10.
[2] Oforu A. *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2):147-154.
[3] Smits WK, Lyas D, Lacy DB, Wilcox MH, Kujper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7.

Apresentação clínica

Portador assintomático

- Ausência de sintomas
- Exame físico normal
- Sigmoidoscopia normal
- Podem libertar esporos

Transmissores

Doença leve

- Diarreia
- Estado febril
- Ausência de sintomas de colite

Adultos: < 10%

Crianças: ≈ 65%

[2] Ofosu A. Clostridium difficile infection: a review of current and emerging therapies. Ann Gastroenterol. 2016;29(2):147-154.
[3] Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kujper EJ. Clostridium difficile infection. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7.

Apresentação clínica

Doença moderada

- Diarreia
- Febre
- Cólica abdominal
- Dor/desconforto abdominal no quadrante inferior (QI)
- Distensão abdominal
- Colite

Doença severa

- Leucocitose (>15,000 leucócitos/ μ L)
- Hipoalbuminemia
- Creatinina elevada

- Hipovolemia
- Acidose láctica
- Íleo paralítico
- Megacolon tóxico
- Perfuração intestinal
- Sepsis

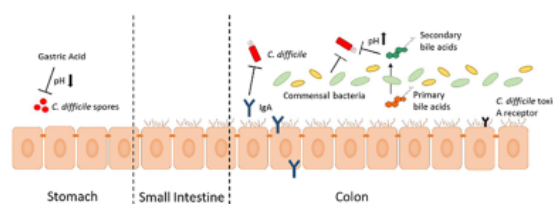
➤ Poderá ser necessário realizar uma colectomia

[2] Ofosu A. Clostridium difficile infection: a review of current and emerging therapies. Ann Gastroenterol. 2016;29(2):147-154.
[3] Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kujper EJ. Clostridium difficile infection. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7.

Fisiopatologia

Fatores que previnem ICD

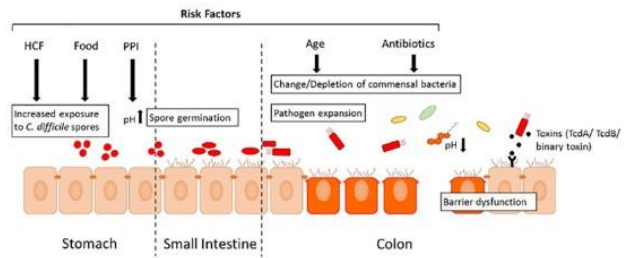
- Produção de ácido HCl:
 - ↓ pH
 - Impede esporulação
- Microbiota variada:
 - Produção de bacteriocinas → Limita o crescimento do CD
 - Metabolização de ácidos biliares primários a secundários
 - Competição para conteúdo nutricional
- Níveis elevados de IgA



Fisiopatologia

Fatores que predisõem para ICD

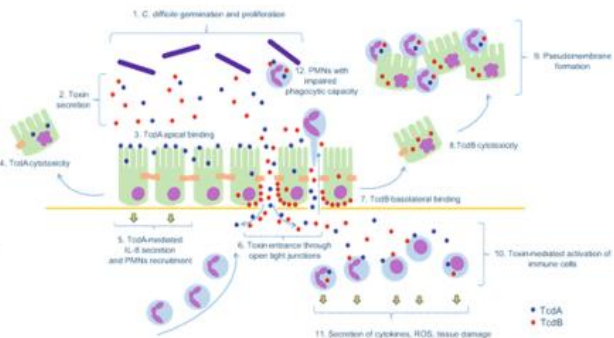
- Maiorexposição ao CD
- Fatores de risco
 - Comorbilidades
 - Idade
 - Antibióticos → Alteração da flora
 - IBP → ↑ pH gástrico favorecendo esporulação



- [1] Schäffer H, Breitrück A. *Clostridium difficile* - From Colonization to Infection. *Front Microbiol* 2018;9:646. Published 2018 Apr 10.
 [2] Ofosu A. *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. *Ann Gastroenterol* 2016;29(2):147-154. doi:10.20524/aog.2016.0006.
 [3] Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7

Fisiopatologia

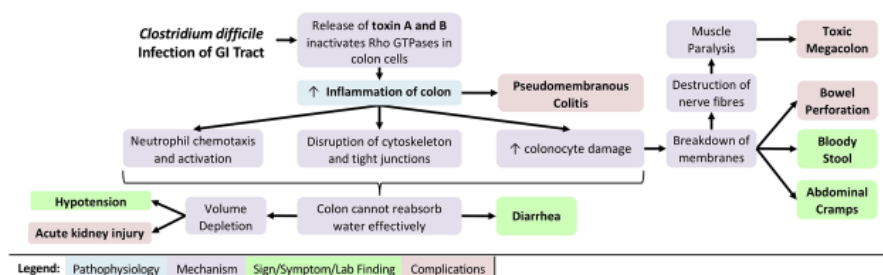
- Uma vez secretadas, a TcdA e a TcdB desempenham um papel fundamental na promoção da resposta inflamatória.
- A TcdA liga-se aos receptores na zona apical celular, permitindo a sua entrada. Intracelularmente, inativa as Rho GTPases perturbando as tight junctions. Paralelamente, induz a libertação de IL-8, que leva à quimiotaxia neutrofílica.
- A perda das tight junction permite que a TcdB se ligue aos seus receptores na superfície baso-lateral, contribuindo para a citotoxicidade celular.
- A morte celular juntamente com a infiltração neutrofílica está na origem da colite pseudomembranosa verificada nos casos complicados de ICD.



- [1] Schäffer H, Breitrück A. *Clostridium difficile* - From Colonization to Infection. *Front Microbiol* 2018;9:646. Published 2018 Apr 10.
 [2] Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7
 [4] López-Ureña D, Quesada-Gómez C, Rodríguez C, Chaves-Olarte E. Role of *Clostridium difficile* Toxins in Antibiotic-Associated Diarrhea and Pseudomembranous Colitis. *Microbial Toxins*, 2016, Published 2016 Sep 28

Fisiopatologia

- Ambas as toxinas induzem a ativação de células imunitárias estimulando as cascatas inflamatórias. Verifica-se ativação do NF-κB, do AP-1 e de inflamassomas, com subsequente libertação de citocinas pro-inflamatórias, promovendo os danos tecidurales e o ambiente inflamatório.



- [4] López-Ureña D, Quesada-Gómez C, Rodríguez C, Chaves-Olarte E. Role of *Clostridium difficile* Toxins in Antibiotic-Associated Diarrhea and Pseudomembranous Colitis. *Microbial Toxins*, 2016, Published 2016 Sep 28
 [5] Brenneis R. *Clostridium difficile* infection: pathogenesis and clinical findings. *Gastroenterology*, 2019, Disponível em: <https://calgaryguide.ucalgary.ca/clostridium-difficile-infection-pathogenesis-and-clinical-findings/>

Fisiopatologia

Antibióticos que induzem ICD

- Fluoroquinolonas
- Clindamicina
- Penicilinas (largo espectro)
- Cefalosporinas (2^o/3^o/4^o geração)
- Carbapenem's

IBP que induzem ICD

- Pantoprazol
- Omeprazol
- Lansoprazol
- Rabeprazol
- Esomeprazol

Suspender IBP ??

Os IBP devem utilizar-se na dose mínima efetiva, durante o menor tempo possível, reavaliando periodicamente a necessidade do tratamento.

- Reavaliar os tratamentos crónicos para confirmar necessidade de manutenção terapêutica
- Caso seja necessário interromper ou suspender os IBP, deve ser realizado gradualmente

São necessários mais estudos, pois ainda não existe evidência científica relativamente à suspensão ou não dos IBP

[6] Tariq R, Singh S, Gupta A, Parol D, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):784-791.
[7] Infarmed, Inibidores da bomba de prótons (IBP). Recomendações terapêuticas, 2017, N43. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documentos/15786/1909769/inibidores-da-bomba-de-protons-ibp-recomendacoes-terapeuticas-2017-n43>

Diagnóstico

Os métodos para o diagnóstico laboratorial de ICD podem ser de 3 tipos

- Detecção de glutamato-desidrogenase (GDH)
- Detecção de toxinas do *C. difficile* e produtos bacterianos
- Detecção de genes e cultura do microrganismo

- O diagnóstico precoce é essencial para prevenção e controlo da infeção nas unidades de cuidados de saúde. Assim, em situações de suspeita de ICD, a escolha dos testes a realizar deve ter em consideração o tempo de resposta, sendo também fundamental que este esteja disponível durante as 24 horas do dia e durante o fim de semana.

[8] DGS, Norma nº 019/2014 da Direção Geral de Saúde sobre Diagnóstico da infeção por *Clostridium difficile* nos Hospitais, Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados e na Comunidade. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2016/11/Diagn%C3%B3stico-da-infe%C3%A7%C3%A3o-por-Clostridium-difficile-nos-Hospitais-Unidades-de-Internamento-de-Cuidados-Continuados-Integrados-e-na-Comunidade.pdf>
[9] Smits WK, Lyras O, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* Infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7

Diagnóstico

1) Detecção de produtos bacterianos

a) Testes de deteção de antígenos:

A pesquisa de GDH tem um elevado valor preditivo negativo, pelo que é um bom teste de rastreio.

b) Testes de pesquisa de toxinas:

Muito específico, mas apresenta baixa sensibilidade, pelo que devem integrar testes imunoenzimáticos para a toxina A, B ou A e B.

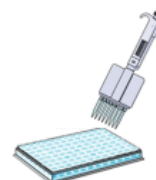
São rápidos e relativamente fáceis de realizar.

c) Teste de citotoxicidade

Apenas deteta a toxina B.

Método complexo, caro e demorado.

Menos sensível que o PCR ou cultura toxigénica.



[8] DGS, Norma nº 019/2014 da Direção Geral de Saúde sobre Diagnóstico da infeção por *Clostridium difficile* nos Hospitais, Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados e na Comunidade. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2016/11/Diagn%C3%B3stico-da-infe%C3%A7%C3%A3o-por-Clostridium-difficile-nos-Hospitais-Unidades-de-Internamento-de-Cuidados-Continuados-Integrados-e-na-Comunidade.pdf>
[9] Smits WK, Lyras O, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* Infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7

Diagnóstico

2) Testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs)

O PCR em tempo real é um teste rápido, sensível e específico e poderá ser utilizado como teste inicial ou de confirmação. Através deste teste podem ser identificados genes das toxinas, gene do GDH ou o 16S RNA. Em Portugal apenas é utilizado o teste para pesquisa de genes de toxinas.

3) Exame cultural de fezes

Teste mais demorado, com boa sensibilidade e especificidade.

É utilizado como padrão para comparação de resultados com outros testes. A cultura de fezes confirma a presença de CD mas como avalia a produção de toxina *in vitro*, não garante tratar-se de uma estirpe que esteja a produzir toxina *in vivo*.

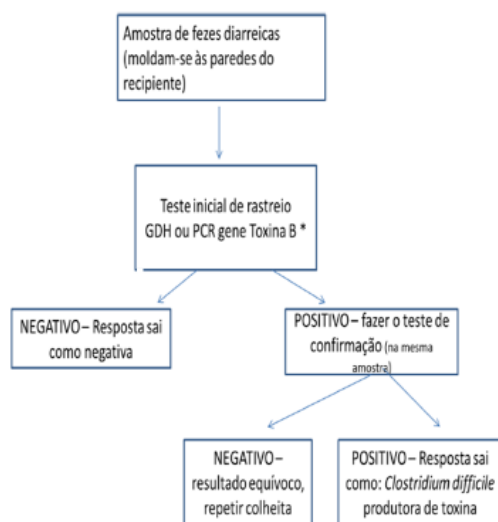
Fundamental para estudos epidemiológicos, nomeadamente, em situações de surto.



[8] DGS, Norma nº 019/2014 da Direção Geral de Saúde sobre Diagnóstico da Infecção por *Clostridium difficile* nos Hospitais, Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados e na Comunidade. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Diagn%C3%B3stico-da-inf%C3%A7%C3%A3o-por-Clostridium-difficile-nos-Hospitais-Unidades-de-Internamento-de-Cuidados-Continuados-Integrados-e-na-Comunidade.pdf>

[9] Smits WK, Lyraas D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* Infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7

Algoritmo de diagnóstico



* Existem atualmente testes combinados que permitem fazer o rastreio e a confirmação simultaneamente.

[8] DGS, Norma nº 019/2014 da Direção Geral de Saúde sobre Diagnóstico da Infecção por *Clostridium difficile* nos Hospitais, Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados e na Comunidade. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Diagn%C3%B3stico-da-inf%C3%A7%C3%A3o-por-Clostridium-difficile-nos-Hospitais-Unidades-de-Internamento-de-Cuidados-Continuados-Integrados-e-na-Comunidade.pdf>

Diagnóstico

- Nenhum dos testes disponíveis deve ser usado isoladamente para o diagnóstico de ICD.
- Devem ser efetuados pelo menos dois testes conforme proposto pela *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.

Teste	Vantagens	Desvantagens
Teste Imunoenzimático para toxinas	Barato Rápido	Baixa sensibilidade Alta/moderada especificidade
Glutamato desidrogenase	Barato Rápido Boa sensibilidade Bom Valor Preditivo	Baixa especificidade Requer teste adicional para deteção de toxina livre
Cultura toxigénica (citotóxica) anaeróbica	Excelente sensibilidade Boa especificidade	Requer teste adicional para deteção de toxina livre Resultado demora 3/4 dias Requer capacidade para estudo de anaeróbios
Amplificação de Ácidos Nucleicos (PCR)	Rápido Excelente sensibilidade Excelente especificidade Rápido	Caro Requer teste adicional para deteção de toxina livre
Citotoxicidade celular	Boa sensibilidade	Resultado demora 2 dias Requer capacidade para cultura de tecidos

[8] DGS, Norma nº 019/2014 da Direção Geral de Saúde sobre Diagnóstico da Infecção por *Clostridium difficile* nos Hospitais, Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados e na Comunidade. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Diagn%C3%B3stico-da-inf%C3%A7%C3%A3o-por-Clostridium-difficile-nos-Hospitais-Unidades-de-Internamento-de-Cuidados-Continuados-Integrados-e-na-Comunidade.pdf>

Tratamento

Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Adults

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment ^a
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of $\leq 15,000$ cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL	- VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days - Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days
Initial episode, severe ^b	Leukocytosis with a white blood cell count of $\geq 15,000$ cells/mL or a serum creatinine level > 1.5 mg/dL	- VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present.
First recurrence	---	- VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR - Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode
Second or subsequent recurrence	---	- VAN in a tapered and pulsed regimen, OR - VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR - Fecal microbiota transplantation^c

Abbreviations: FDX, fidaxomicin; VAN, vancomycin.

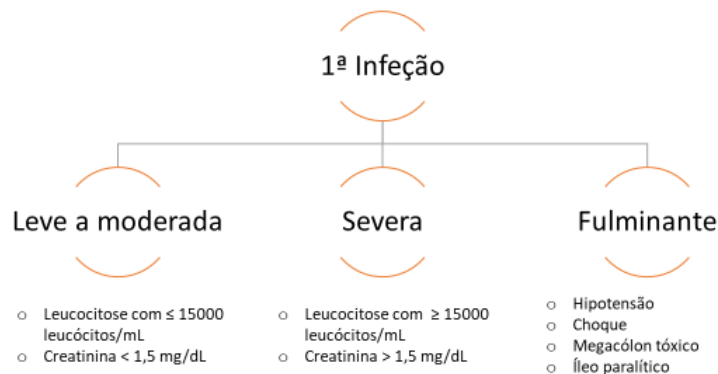
^aAll randomized trials have compared 10-day treatment courses, but some patients (particularly those treated with metronidazole) may have delayed response to treatment and clinicians should consider extending treatment duration to 14 days in those circumstances.

^bThe criteria proposed for defining severe or fulminant *Clostridium difficile* infection (CDI) are based on expert opinion. These may need to be reviewed in the future upon publication of prospectively validated severity scores for patients with CDI.

^cThe opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation.

[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48.

Tratamento



[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48.

Tratamento

1ª ICD

Doença leve a moderada

- Vancomicina, 125 mg *per os* 4x dia, durante 10 dias;
- Fidaxomicina, 200 mg *per os* 2x dia, durante 10 dias.

→ Administrar metronidazol apenas se as duas opções terapêuticas não estiverem disponíveis



[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48.

Tratamento

1ª ICD

Doença severa

- Vancomicina, 125 mg *per os* 4x dia, durante 10 dias;
- Fidaxomicina, 200 mg *per os* 2x dia, durante 10 dias.

Doença fulminante

- Vancomicina, 500 mg 4x dia, *per os* ou por sonda nasogástrica.

Nos doentes com íleo paralítico:

- Realizar, simultaneamente, instilações retais de 500 mg de vancomicina em 100 mL de soro fisiológico a cada 6 h.
- 500 mg de metronidazol IV a cada 8h juntamente com vancomicina via oral ou retal.

[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
[11] Fawley J, Napolitano LM. Vancomycin Enema in the Treatment of Clostridium difficile Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20(4):911-916.

Tratamento

ICD recorrente

1ª Recorrência

- Vancomicina, *per os*, num regime "tapered and pulsed";
- Fidaxomicina, 200 mg *per os* 2x dia, durante 10 dias (se administrado vancomicina na 1ª infecção);
- Vancomicina, 125 mg *per os* 4x dia, durante 10 dias (se administrado metronidazol na 1ª infecção).

Regime "tapered and pulsed"

→ Regime standart seguido de uma diminuição de tomas e, por último, intercalação de tomas.

- 1ª) Vancomicina, 125 mg *per os* 4x dia, durante 10-14 dias
- 2ª) Vancomicina, 125 mg *per os* 2x dia, durante 7 dias
- 3ª) Vancomicina, 125 mg *per os* 1x dia, durante 7 dias
- 4ª) Vancomicina, 125 mg *per os* a cada 2-3 dias, durante 2-8 semanas

[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
[12] Umemura T, Ota A, Mutoh Y, et al. Efficacy of prolonged tapered and pulsed vancomycin regimen on recurrent Clostridioides difficile infection in the Japanese setting: a case control study. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:19.

Tratamento

ICD recorrente

Recorrências subsequentes

- Vancomicina, *per os*, num regime "tapered and pulsed";
- Vancomicina, 125 mg *per os* 4x dia, durante 10 dias, seguido de rifaximina, 400 mg *per os* 3x dia, durante 20 dias;
- Fidaxomicina, 200 mg *per os* 2x dia, durante 10 dias;
- Transplante de microbiota fecal (TMF)

[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.

Tratamento

Table 2. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Children

Clinical Definition	Recommended Treatment	Pediatric Dose	Maximum Dose
Initial episode, non-severe	• Metronidazole x 10 days (PO), OR • Vancomycin x 10 days (PO)	• 75 mg/kg/dose tid or qid • 10 mg/kg/dose qid	• 500 mg tid or qid • 125 mg qid
Initial episode, severe/fulminant	• Vancomycin x 10 days (PO or PR) with or without metronidazole x 10 days (IV)*	• 10 mg/kg/dose qid • 10 mg/kg/dose tid	• 500 mg qid • 500 mg tid
First recurrence, non-severe	• Metronidazole x 10 days (PO), OR • Vancomycin x 10 days (PO)	• 75 mg/kg/dose tid or qid • 10 mg/kg/dose qid	• 500 mg tid or qid • 125 mg qid
Second or subsequent recurrence	• Vancomycin in a tapered and pulsed regimen†, OR • Vancomycin for 10 days followed by rifaximin‡ for 20 days, OR • Fecal microbiota transplantation	• 10 mg/kg/dose qid • Vancomycin: 10 mg/kg/dose qid; rifaximin: no pediatric dosing • ...	• 125 mg qid • Vancomycin: 500 mg qid; rifaximin: 400 mg tid • ...

Abbreviations: IV, intravenous; PO, oral; PR, rectal; qid, 4 times daily; tid, 3 times daily.

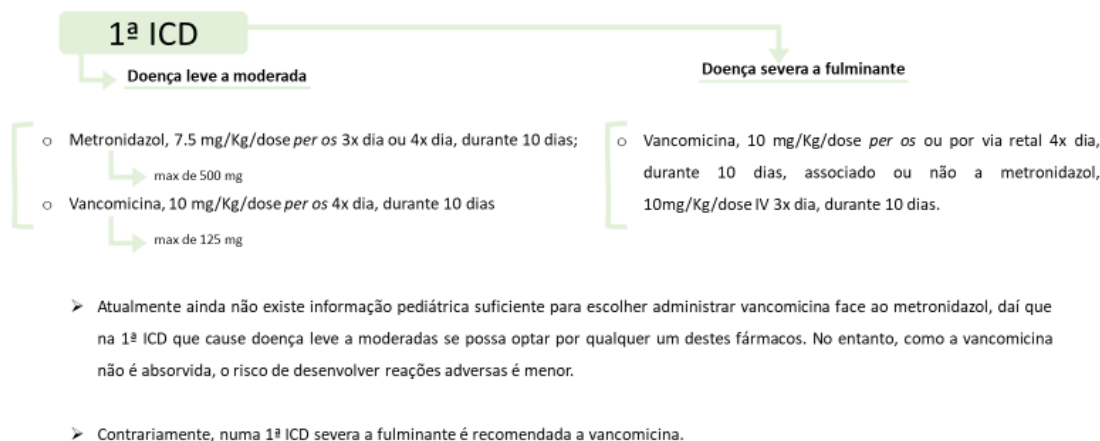
*In cases of severe or fulminant *Clostridium difficile* infection associated with critical illness, consider addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin.

†Tapered and pulsed regimen: vancomycin 10 mg/kg with max of 125 mg 4 times per day for 10–14 days, then 10 mg/kg with max of 125 mg 2 times per day for a week, then 10 mg/kg with max of 125 mg once per day for a week, and then 10 mg/kg with max of 125 mg every 2 or 3 days for 2–6 weeks.

‡No pediatric dosing for rifaximin; not approved by the US Food and Drug Administration for use in children <12 years of age.

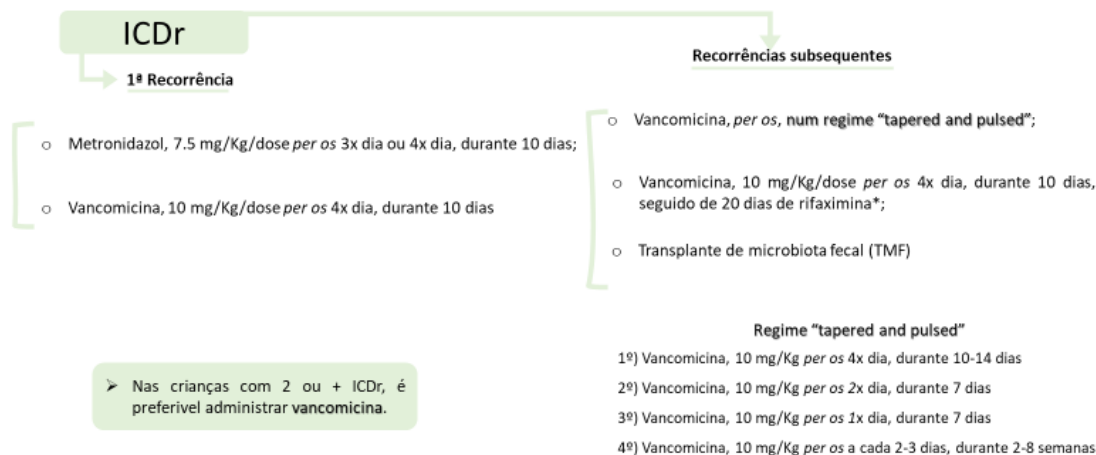
[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48.

Tratamento



[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48.

Tratamento



* Não existe dose pediátrica

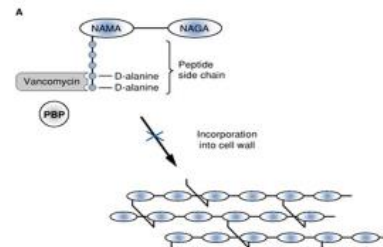
[10] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48.

Vancomicina

- Recomendada para o tratamento de ICD na criança e no adulto.
- A administração IV de vancomicina não é eficaz para o tratamento da ICD e a IM apresenta risco de necrose no local de administração. Como tal, deve ser administrada *per os*. Apesar disso, em Portugal não há AIM da vancomicina em cápsulas.
- **Administração oral:** As soluções reconstituídas contendo 500 mg e 1000 mg de vancomicina podem ser diluídas em 30 ml de água e dadas a beber ao doente ou administradas através de um tubo nasogástrico.
- A dose diária máxima não deve exceder 2 g.

Mecanismo de ação:

Inibição da síntese da parede celular através da ligação ao terminal D-alanil-D-alanina das unidades precursoras da parede celular. Afeta a permeabilidade da membrana celular bacteriana e a síntese de ARN. É bactericida para microrganismos em divisão.



[13] Informed, Resumo das características do medicamento – Vancomicina. Disponível em: <https://extranet.informed.pt/INFORMED-to/pesquisa-avancada.xhtml>

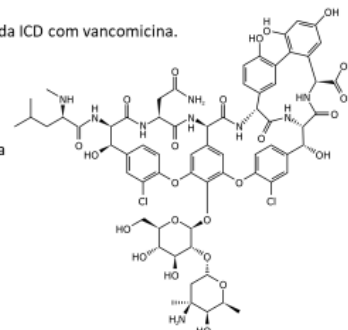
[14] European Medicines Agency, EMA recommends changes to prescribing information for vancomycin antibiotics, 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-changes-prescribing-information-vancomycin-antibiotics>

Vancomicina

- A vancomicina geralmente não é absorvida para a corrente sanguínea após administração oral, no entanto, nos pacientes com doenças inflamatórias da mucosa intestinal ou com colite pseudomembranosa essa absorção pode estar aumentada. Como tal, o risco de desenvolverem reações adversas, é superior, especialmente se existir um compromisso renal concomitante.
- É recomendada a interrupção dos IBP e de agentes antimotilidade para o tratamento da ICD com vancomicina.

Parâmetros a avaliar durante o tratamento:

- Concentração sérica da vancomicina nos doentes com colite pseudomembranosa
- Hemograma (agranulocitose ou neutropenia)
- Avaliar função renal
- Avaliar função hepática
- Controlo periódico da função auditiva



[13] Informed, Resumo das características do medicamento – Vancomicina. Disponível em: <https://extranet.informed.pt/INFORMED-to/pesquisa-avancada.xhtml>

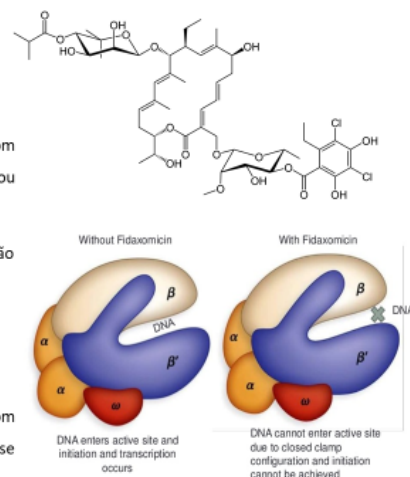
[14] European Medicines Agency, EMA recommends changes to prescribing information for vancomycin antibiotics, 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-changes-prescribing-information-vancomycin-antibiotics>

Fidaxomicina

- Atualmente apenas recomendada para o tratamento de ICD no adulto.
- Pode ser utilizado o granulado para suspensão oral de 40 mg/ml nos doentes com dificuldades em engolir comprimidos, podendo ser administrado por ingestão ou através de sonda para nutrição entérica.
- A fidaxomicina não é extensamente absorvida quando administrada via oral, não apresentando muitos efeitos adversos associados.

Mecanismo de ação:

A fidaxomicina é um fármaco antimicrobiano com um espectro de ação estreito e com atividade bactericida contra CD. Inibe a síntese de ARN pela ARN-polimerase bacteriana, uma vez que interfere com uma região desta.



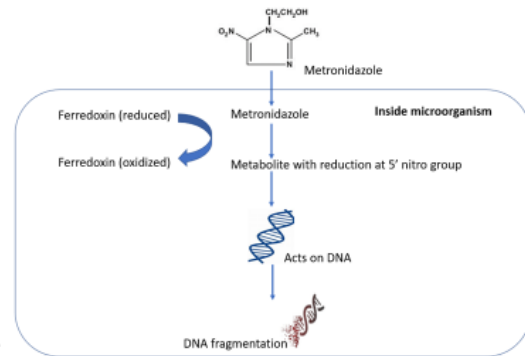
[15] European Medicines Agency, Resumo das características do medicamento – DIFICLIR. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/difclir-epar-product-information_pt.pdf

Metronidazol

- Atualmente apenas recomendado para o tratamento de ICD nas crianças.
- Não administrar após a primeira ICDr, devido à sua neurotoxicidade e diminuição de eficácia nestas situações.
- É um derivado do 5-nitroimidazol com ação antimicrobiana e antiprotozoária.

Mecanismo de ação:

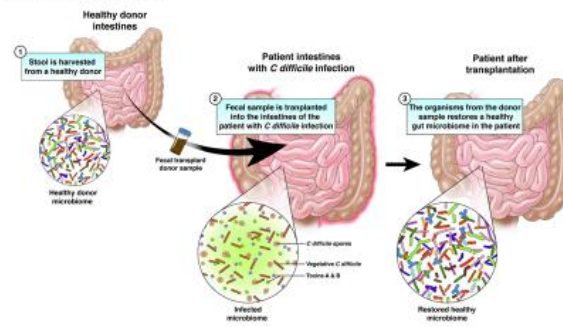
Em condições anaeróbicas o metronidazol penetra nos microrganismos e por ação da piruvato-ferredoxinaoxidoreductase microbiana, ocorre oxidação da ferredoxina formando radicais nitrosos que formam aductos com o ADN, causando fragmentação da cadeia de ADN e consequente morte celular.



[16] Informed, Resumo das características do medicamento – Metronidazol. Disponível em: <https://extranet.informed.pt/INFORMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Transplante de microbiota fecal

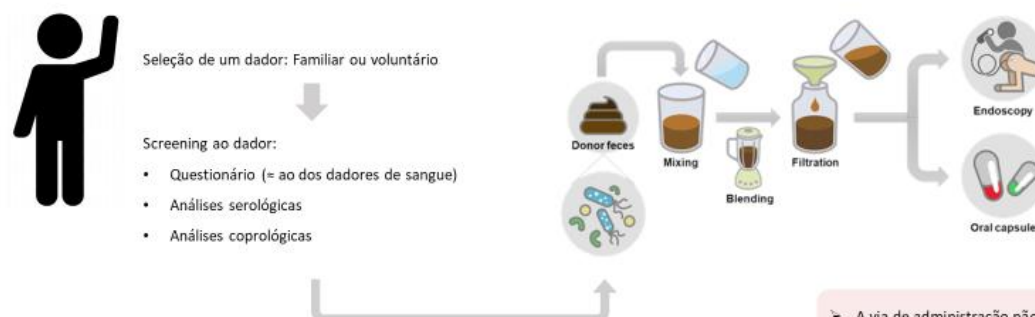
Pacientes com ICDr, apresentam uma microbiota intestinal menos diversificada, comparativamente a indivíduos saudáveis. Deste modo, surge o transplante de microbiota fecal, o qual tem como objetivo aumentar a diversidade microbiana intestinal e restabelecer um microbioma normal.



[17] Matsuzaki K, Mizuno S, Hayashi A, Hasegawa T, Hasegawa M, Kane T. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Kyo J Med*. 2014;83(4):69-74.

[18] Lubelkin A, Vaughn BP. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *ACN Adv Crit Care*. 2016;27(5):324-337.

Transplante de microbiota fecal

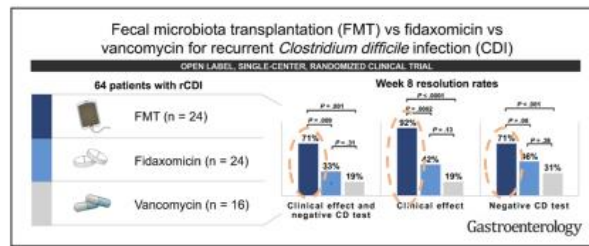


➤ A via de administração não influencia a eficácia do tratamento.

[17] Matsuzaki K, Mizuno S, Hayashi A, Hasegawa T, Hasegawa M, Kane T. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Kyo J Med*. 2014;83(4):69-74.

[18] Lubelkin A, Vaughn BP. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *ACN Adv Crit Care*. 2016;27(5):324-337.

ICD recorrente



Ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com ICDr

- TMFv, mostrou ser mais eficaz no tratamento de ICDr, que a fidaxomicina ou vancomicina em monoterapia, tendo em conta parâmetros biológicos e clínicos.
- Efeitos adversos devem ser monitorizados.
 - ➔ Dor abdominal, inchaço, obstipação, diarreia

[19] Hvas CL, Dahl-Jørgensen SM, Jørgensen SP, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324-1332.e3.

Perspetivas futuras

Selected agents for the treatment and prevention of CDI in clinical trials

Agent (manufacturer)	Indication	Note	Clinical trial identifier
Phase III			
Actosana® and beclomethasone dipropionate in combination (Mack)	Prevention of recurrent CDI	Antibiotic A (MCK-5415) and antibiotic B (MCK-6072) monoclonal antibodies given intravenously as adjuncts to standard treatment	NCT01341552, NCT01518299
Sacitaxin (Mack)	Treatment	Cyclic lipopeptide antibiotic related to daptomycin but administered orally	NCT01596311, NCT01597505
Cadizolol (Astellas)	Treatment	Hybrid antibiotic molecule, consisting of cloxacillin and macrolide moieties, for oral administration	NCT01967895, NCT01963663
Calixene (Sandoz Pharma)	Prevention	Vaccine containing virulent strains of TcdA and TcdB from <i>C. difficile</i>	NCT01887912
Phase II			
IC84 vaccine (Valvea)	Prevention	Vaccine consisting of recombinant proteins of the two truncated toxin TcdA and TcdB from <i>C. difficile</i>	NCT02116470
LJF371 (Nocera)	Treatment of moderate CDI	Semi-synthetic thiopetide	NCT01232395
SER-109 (Seres Therapeutics)	Treatment of recurrent CDI	Oral microbicide therapeutic (mixture of bacterial spores) granted orphan drug designation by the FDA	NCT02437500
SMT19669 (Summa Pharmaceuticals)	Treatment	Oral non-dissolvable antibiotic with a narrow spectrum of activity and high selectivity for <i>C. difficile</i>	NCT02002955
<i>C. difficile</i> vaccine (Pfizer)	Prevention	Bivalent toxin vaccine	NCT02561195, NCT02117570
SYN-004 (Synthetic Biologics)	Prevention	Class A β -lactamase designed to protect gut microbiota from the action of systemically administered β -lactam antibiotics that might otherwise predispose for CDI	NCT02561196
VF0021 (Shire)	Prevention of recurrent CDI	Orally administered non-antigenic <i>C. difficile</i>	NCT01297256
Phase I			
PolyCAB (Micropharm)	Treatment of severe CDI	Polyclonal antibodies against <i>C. difficile</i> toxin administered orally	Not available
CRS1212/REP123 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)	Treatment	Methionyl-RNA synthetase inhibitor oral antibiotic	NCT01063318, NCT01531904

[9] Smits WK, Lyras D, Wilcox MH, Kujper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16020. Published 2016 Apr 7.

Estirpe NAP1/BI/027

North American pulsed-field type 1 (NAP1)/ribotype 027

- ↑ Virulência
- ↑ Transmissibilidade
- ↑ Produção de TcdA (16x) e TcdB (23x)
- ↑ Resistência aos antibióticos

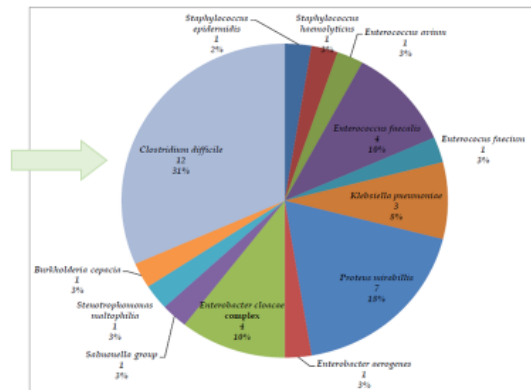
- Metronidazol
- Rifampicina
- Moxifloxacina
- Clindamicina
- Imipenem
- Cloranfenicol

Surtos hospitalares
↓
Doença mais grave com maior probabilidade de recidiva
↑ Morbimortalidade

[20] Fatima R, Aziz M. The Hyperinfectant Strain of *Clostridium difficile*: NAP1/BI/027 - A Brief Overview. *Cureus*. 2019;11(1):e9977. Published 2019 Jan 29.

CD no HDES

Outros Microrganismos Multirresistentes identificados nas IACS



Segundo o documento da Vigilância Epidemiológica do hospital, em 2017, o CD foi incluído no grupo dos Outros Microrganismos Multirresistentes Identificados nas Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS) (grupo no qual se incluem os microrganismos resistentes a pelo menos 3 classes diferentes de antimicrobianos).

➤ As **ICD** representam a maior parcela, com 31% dos casos registados, correspondentes a 12 doentes.

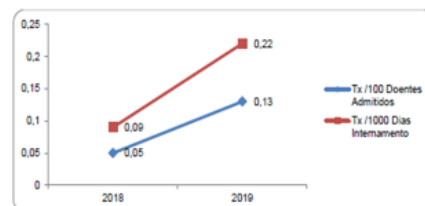
CD no HDES

2018

Taxa de proporção	0,05 por 100 doentes admitidos
Densidade de incidência	0,09 por mil dias de internamento

2019

Taxa de proporção	0,13 por 100 doentes admitidos
Densidade de incidência	0,22 por mil dias de internamento



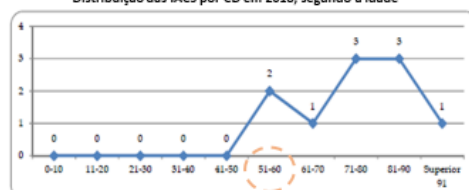
➤ Tem-se registado um aumento do nº de casos, da taxa de proporção por cada 100 doentes admitidos e da densidade de incidência por 1000 dias de internamento.

CD no HDES

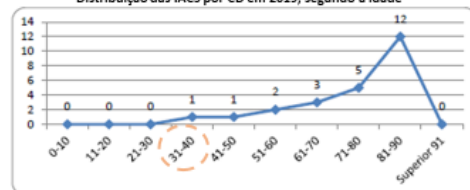
➤ Relativamente a 2018, verificou-se um aumento no nº de casos, face a 2017 (18 em 2018 vs 12 em 2017), sendo que 1 destes foi considerado colonização, 7 foram infeções adquiridas na comunidade e os restantes 10 foram IACS adquiridas em meio hospitalar.

➤ Esta tendência de aumento registou-se novamente em 2019, tendo sido notificados 32 casos de CD (+14 que em 2018), dos quais 13 foram adquiridos na comunidade e os restantes 24 no HDES. No entanto, 5 destas são referentes à mesma doente em meses diferentes.

Distribuição das IACS por CD em 2018, segundo a idade



Distribuição das IACS por CD em 2019, segundo a idade



➤ Têm sido registadas ICD em indivíduos com idades mais jovens, nomeadamente na faixa etária dos 31-40 e 41-50 anos.

CD no HDES

Distribuição de LACS por Categorias de risco por Serviços/Áreas Assistenciais

Serviços	Nº episódios	Doentes Admitidos	Incidência LACS % 2019	Incidência LACS % 2018	Dias de Internamento	Densidade Incidência % 2019	Densidade Incidência % 2018
Cirurgia II ⁽¹⁾	1	879	0,11	0,21	5076	0,20	0,40
Cirurgia III ⁽²⁾	-	-	-	0,00	-	-	0,18
Cirurgia IV ⁽³⁾	2	1413	0,14	-	6608	0,50	-
Medicina I	2	925	0,22	0,14	8769	0,23	0,13
Medicina II	3	819	0,37	-	5482	0,58	-
Medicina III ⁽⁴⁾	3	1218	0,24	0,07	6919	0,43	0,14
Medicina IV ⁽⁵⁾	2	708	0,28	0,10	5804	0,34	0,17
Medicina V	3	694	0,43	0,18	5482	0,67	0,13
Pneumologia	1	655	0,15	-	4033	0,20	-
Medicina Intensiva	4	291	1,37	0,32	2599	1,51	0,30

Incluem as seguintes especialidades:

⁽¹⁾ Cirurgia Vascular;

⁽²⁾ 1 de Ginecologia e 1 de Medicina Interna;

⁽³⁾ 1 Ginecologia e 2 de Medicina Interna;

⁽⁴⁾ 1 Nefrologia e 1 Neurologia;

➤ Quanto aos serviços com maior incidência de infeções, em ambos os anos foi a **Medicina Intensiva**. No entanto, relativamente à **densidade de incidência**, esta foi maior na Cirurgia II no ano de 2018, e na Medicina Intensiva em 2019.

Medidas de prevenção/controlo de infeção

➤ No caso de suspeita de CDI devem ser adotadas **medidas de isolamento de contato**.

- O doente deve ser isolado fisicamente, num quarto individual com casa de banho, e a sua circulação deve ser restringida ao estritamente necessário.
- Todos os profissionais de saúde que contactem com este, devem usar EPI e higienizar as mãos, preferencialmente com **sabão para remover esporos** (Resistência ao álcool!).
- Os produtos de higiene, assim como o material de uso clínico deve ser **individualizado e preferencialmente de uso único**, sempre que não exista a possibilidade de descontaminação do mesmo. Quanto à roupa do doente, da cama e toalhas, estas devem ser mudadas diariamente.

➤ O doente deve ser instruído:

- A lavar cuidadosamente as mãos especialmente após a utilização dos sanitários e antes das refeições.
- A não utilizar as instalações sanitárias de uso comum, nem utilizar cadeiras e objetos/utensílios de outros pacientes.



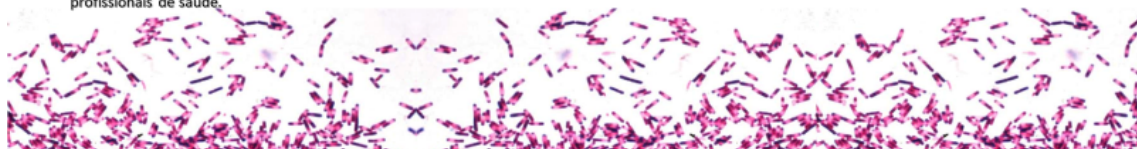
Conclusão

Nos últimos anos, a frequência e a severidade das ICD têm aumentado em todo o mundo, representando uma ameaça à saúde pública, especialmente com o aparecimento de novas estirpes mais virulentas.

Verifica-se assim a importância de selecionar os **regimes terapêuticos mais adequados** a cada paciente, devendo ser evitada a administração de terapêuticas empíricas, exceto quando clinicamente necessárias, passando a realizar **descalonização**, ou seja, o estreitamento do espectro antimicrobiano, considerando a condição clínica, o microrganismo e o perfil de sensibilidade deste, diminuindo o risco de resistências e doenças oportunistas. Relativamente aos IBP, apesar de serem reconhecido como fatores de risco, ainda são **necessários mais estudos** para avaliar se a sua suspensão é benéfica.

Felizmente **novos agentes terapêuticos e preventivos** da ICD e ICDr estão em desenvolvimento ou em ensaio, representando soluções promissoras para esta infeção.

Por último, a realização de **testes de diagnóstico** de modo a otimizar o diagnóstico clínico e laboratorial, num intervalo de tempo aceitável, associada à implementação de **medidas de controlo de infeção** são fundamentais para **reduzir a disseminação do CD** entre pacientes e profissionais de saúde.



Muito obrigada pela atenção!



Anexo III: Anexo X da INCM

REQUISICÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código
SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total			Total			

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ____/____/____ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ____/____/____
--	--	--

Anexo IV: Patologias abrangidas por legislação própria

Patologia/Doentes		Fármacos	Legislação	Prescritor	
ARTRITE REUMATOIDE ESPONDILITE ANQUILOSANTE	ARTRITE PSORIÁTICA	Etanercept (Enbrel®)	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Rectificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12, Despacho n.º 14242/2012, de 25/10, Despacho n.º 9082/2017 de 07/07, Portaria n.º 48/2016, de 22/03, Portaria n.º 198/2016, de 20/07, Portaria n.º 282/2017 de 25/09, Deliberação 28ª/2019, Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro	Reumatologia	
		Adalimumab (Humira®)		Reumatologia	
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR	Anacina (Kineret®)	Golimumab (Simponi®)		Reumatologia e Dermatologia	
	Infliximab (Inflectra®, Remsima®, Remicade®)	Ustekinumab (Stelara®)		Reumatologia	
	Abatacept (Orencia®)	Certolizumab pegol (Cimzia®)			
	Tocilizumab (RoActemra®)	Ustekinumab (Stelara®)			
	Secukinumab (Cosentyx®)	Ixekizumab (Taltz®)			
	Brodalumab (Kyntheum®)	Baricitinib (Olumiant®)			
	Tofacitinib (Xeljanz®)	Guselkumab (Tremfya®)			
	Risancizumab (Skyriz®)				
	PSORÍASE EM PLACAS	Adalimumab (Humira®)	Portaria n.º 38/2017		Dermatologia
	Formulações tópicas contendo: - Ureia, - Ácido salicílico, - Ácido glicólico; Cremes gordos e óleos.	Portaria n.º 36/2018			
HIDRADENITE SUPURATIVA	ICTIOSE	Lista de medicamentos previamente acordada pela C.F.T.	Desp. 24/89, de 2/2; Portaria n.º 924-A/2010, de 17/09		Medicina Interna, Pneumologia e Pediatria
DOENTES INSUFICIENTES CRÓNICOS E TRANSPLANTADOS RENAI	FIBROSE QUÍSTICA	1 - Aparelho cardiovascular - antihipertensores: a) Depressores da actividade adrenérgica: 1) Bloqueadores α (Fenoxibenzamina); 2) Bloqueadores β (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol) 3) Bloqueadores α e β (Carvedilol, Labetalol) 4) Agonistas α_2 centrais (Clonidina, Melidopa) b) Bloqueadores dos canais de cálcio (Amlodipina, Lercanidipina, Nifedipina, Verapamil, Diltazem) c) Inibidores da enzima de conversão (Captopril, Enalapril, Lisinapril, Ramipril) 2 - Sangue - Antianémicos: a) Ácido fólico; b) Sulfato ferroso. 3 - Aparelho digestivo - antiácidos: a) Hidróxido de alumínio; b) Fosfato de alumínio gel. 4 - Hormonas - corticosteróides: Prednisolona. 5 - Nutrição - vitaminas e sais minerais/aparelho locomotor - medicamentos que actuam no osso e no metabolismo do cálcio: a) Complexo B b) Carbonato de Ca^{2+} c) Calcitriol; d) Alfacalcidol; e) Paricalcitol; 6 - Correctivos da volémia e das alterações hidroelectrolíticas: Carbonato de cálcio; Resina permutadora de iões - fase cálcica; Sevelamer (Renvela®)	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Rectificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06	Nefrologia	
		Medicamentos contendo ferro para administração IV; Epoelina alfa (Eprex®) Epoelina beta (Neorecomor®) Epoelina zeta (Relactin®) Darbepoelina alfa (Aranesp®) Metoxipolietilenoglicol-epoelina beta (Mircera®)	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03	Nefrologia	

INDIVÍDUOS AFECTADOS PELO VIH	Antiretrovirais		Desp. 14/91, de 3/7; Desp. 8/93, de 26/2; Desp. 6/94, de 6/6; Desp. 1/96, de 4/1; Desp. 280/96, de 6/9, alterado pelo Desp. 6 778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004; Despacho n.º 2175/2013, de 30/01; Despacho n.º 13447-8/2015	Doenças Infecciosas
- DEFICIÊNCIA DA HORMONA DE CRESCIMENTO NA CRIANÇA; - SÍNDROMA DE TURNER; - PERTURBAÇÕES DO CRESCIMENTO; - SÍNDROME DE PRADER-WILLI; - TERAPÉUTICA DE SUBSTITUIÇÃO EM ADULTOS	Somatropina (Genotropin®, Humatrope®, Norditropin SimpleXx®, Nutropinac®), Zomacton®, Saizen®, Omnitrope®		Despacho n.º 12455/2010, de 22/07	Endocrinologia e Pediatria
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)	Riluzol (Rilutek®, Riluzol Generis, Riluzol Teva)		Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10	Neurologia
SÍNDROMA DE LENNOX-GASTAUT	Felbamato (Taloxa®)		Desp. 13 622/99, de 26/5	Neurologia e Pediatria
PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS FAMILIARES E ATAXIAS CEREBELASAS HEREDITÁRIAS (Machado-Joseph)	Medicação: - antiespástica, - anti-depressiva, - indutora do sono - vitamínica		Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9	Neurologia
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE TRANSPLANTE RENAL ALOGÉNICO	Ácido micofenólico (Myfortic®) Everolimus (Certican®) Micofenolato de mofetil (Cellcept®) Sirolimus (Rapamune®) Tacrolimus (Prograf® e Advagraf®)		Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de reificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06	Neurologia
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE CARDÍACO ALOGÉNICO	Everolimus (Certican®) Micofenolato de mofetil (Cellcept®) Tacrolimus (Prograf® e Advagraf®)			Cardiologia
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO ALOGÉNICO	Micofenolato de mofetil (Cellcept®) Tacrolimus (Prograf® e Advagraf®)			
DOENTES COM HEPATITE C	Peginterferão alfa-2a (Pegasys®) Peginterferão alfa-2b (Peginteron®) Ribavirina (Rebetol® e Copegus®) Boceprevir (Victrelis®) Sofosbuvir (Sovaldi®) Ledipasvir + Sofosbuvir (Harvoni®) Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (Vosevi®) Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir (Viekirax®) Dasabuvir (Exviera®) Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®) Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®) Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) Daclatasvir (Daklinza®)		Portaria n.º 158/2014, de 13/02, Portaria n.º 114-A/2015, de 18/03, Portaria n.º 216-A/2015, de 14/04, Portaria n.º 181-A/2016, Portaria n.º 35/2018	Médico pertencente a hospital do SNS que inclua serviço ou consulta especializada nesta patologia
ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)	Acetato de glatirâmico (Copaxone®) Interferão beta-1a (Avonex® e Rebif®) Interferão beta-1b (Betaseron® e Extavia®) Fumarato de dimetilo (Tecfidera®) Peginterferão beta-1a (Plegridy®) Teriflunomida (Aubagio®)		Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07; Despacho n.º 13654/2012, de 12/10, Despacho n.º 7468/2015, de 30/06, Portaria n.º 330/2016 de 20/12	Neurologia

DOENTES ACROMEGÁLICOS	Lanreotida (Somatulina®, Somatulina® Autogel); Octreótida (Sandostalina®, Sandostalina LAR®); Pegvisomant (Somavert®) - Tratamento de doentes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGF-I ou não foi tolerado	Portaria nº 321/2017, alterada pela Deliberação nº 29/CD/2018	Endocrinologia
DOENÇA DE CROHN ACTIVA GRAVE OU COM FORMAÇÃO DE FÍSTULAS	Infliximab (Remicade®, Inflectra® e Remsina®) Adalimumab (Humira®) Golimumab (Simponi®) - (Colite ulcerosa) Vedolizumab (Entyvio®) Ustekinumab (Stelara®)	Disp. n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11, e pelo Despacho n.º 706-B/2014, de 14/01 Despacho n.º 9767/2014, de 29/07 Portaria n.º 351/2017, de 15/11	Gastroenterologia
HIPERFENILANINEMIA	Sapropterina (Kuvan®)	Despacho n.º 1261/2014, de 14/01	Despacho nº 4326/2008, de 23/01
HEMORRÁLIA	Octocog alfa (Advate®, Helixate®) Octanate Haemate P	Portaria nº 924-A, de 17/09	Hematologia
PLANEAMENTO FAMILIAR	Dispositivo intra-uterino (DIU) com levonorgestrel (Mirena®) Implante com Etonorgestrel (Implanon®) Dispositivo intra-uterino (DIU) com cobre (CU375 Standard®)	Portaria 1162/2011 de 5/08	Ginecologia e Obstetrícia
CIRURGIA AMBULATORIAL	Analgésicos (excepto medicamentos estupefacientes e psicotrópicos) Anti-inflamatórios não esteróides Anti-eméticos Proteções da mucosa gástrica Inibidores da bomba de prótons	Decreto-Lei n.º 13/2009, Despacho n.º 10302/2009	Cirurgia de Ambulatório
DADORES DE SANGUE	Medicação pertencente ao stock dos SF	Decreto Legislativo Regional nº 14/1989/A, de 10/08; Portaria nº 64/1990, de 26/12	Hospital e Centros de Saúde

Anexo V: Modelo nº1804 da INCM para requisição de hemoderivados (“Via Farmácia” e “Via Serviço”)

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ^(*))

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta Assinatura Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS) <i>Apoie etiqueta autocolante cirúrgica ou outra. Enviar testes autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		Quadro B
Hemoderivado (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imuno-hemoterapia

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

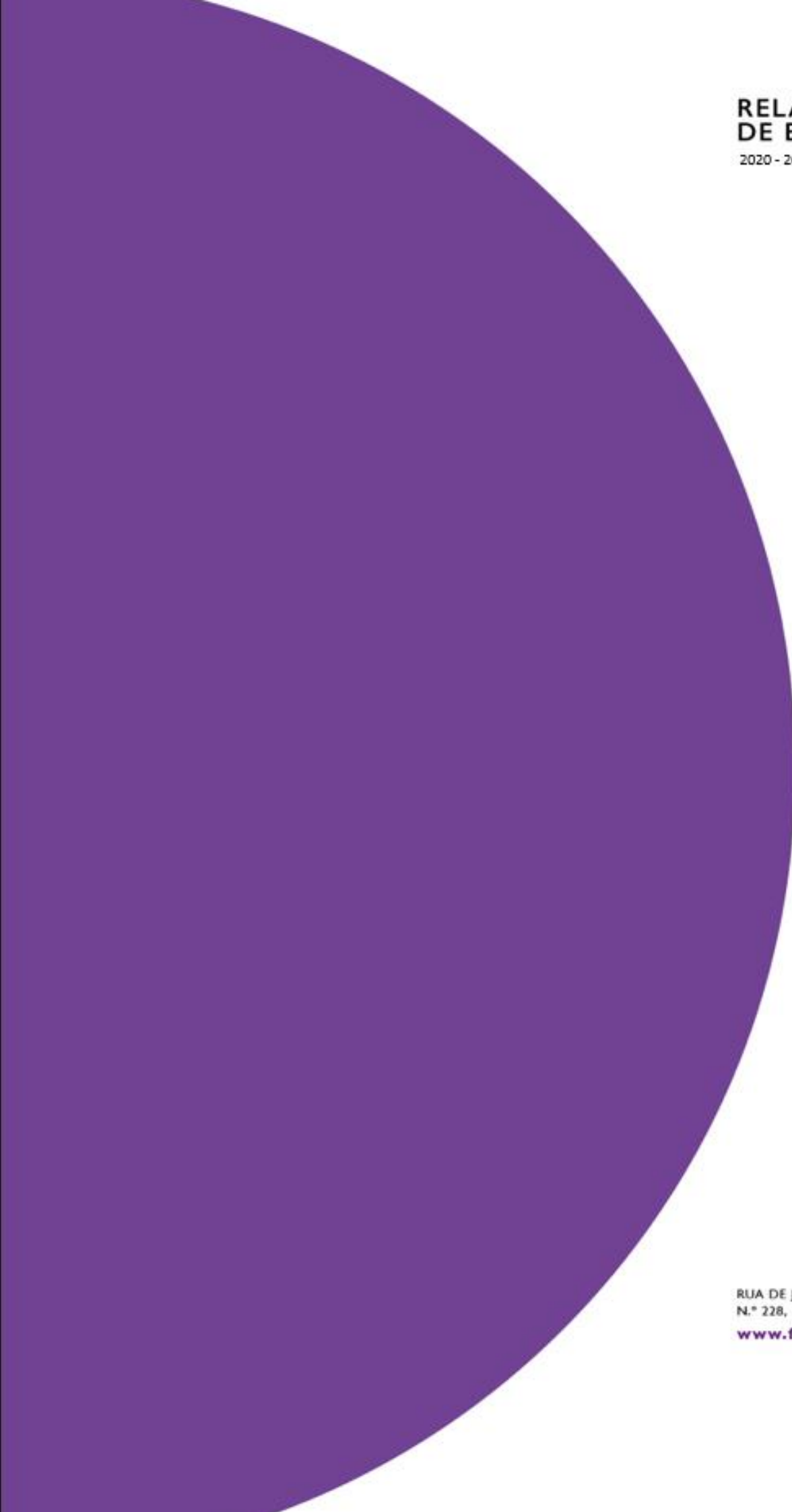
VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imuno-hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2020 - 2021

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