



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Centro Hospitalar Universitário do Porto

Laura Sofia Fernandes Carvalho



2021-2022

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

Relatório de Estágio Profissionalizante



Centro Hospitalar Universitário do Porto
De setembro a outubro de 2021

Laura Sofia Fernandes Carvalho

Joana Beatriz Silva Costa

Tomás Maciel Oliveira

Orientadora: Dr^a. Bárbara Gisela Bastos dos Santos

novembro de 2021

Declaração de Integridade

Declaramos que o presente relatório é da nossa 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.

Temos consciência de que a prática de plágio e autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 8 de novembro de 2021

Laura Sofia Fernandes Carvalho

Joana Beatriz Silva Costa

Tomás Maciel Oliveira

Agradecimentos

Concluído este período de estágio, gostaríamos de deixar os nossos sinceros agradecimentos a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto que nos acompanhou nesta nova etapa do nosso percurso profissional, tendo prestado um contributo precioso para o nosso desenvolvimento enquanto futuros profissionais de saúde.

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer à Dr.^a Patrocínia Rocha, Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos, pela oportunidade de realizar estágio nesta instituição de excelência.

À Dr.^a Bárbara Santos, um agradecimento especial pela disponibilidade e amabilidade com que nos recebeu e orientou.

A toda a equipa farmacêutica do CHUPorto, pelos desafios propostos, pela orientação, pela partilha de conhecimentos, pela compreensão e cuidado que nos dispensaram no decorrer da nossa passagem pelos Serviços Farmacêuticos.

A todos os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Administrativos, pela simpatia e disponibilidade com que nos receberam.

Um agradecimento, ainda, à Comissão de Estágios Curriculares da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelo trabalho que tornou este estágio possível.

Por fim, aos meus colegas de estágio, pela cumplicidade, conhecimentos e momentos partilhados.

Resumo

No âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi-nos possível realizar um estágio de 2 meses em farmácia hospitalar, nomeadamente nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Este relatório encontra-se dividido em duas partes: a primeira faz uma contextualização sobre as atividades dos serviços farmacêuticos e relata algumas experiências concretas que presenciamos durante o nosso estágio; a segunda aborda um caso clínico de uma doente diagnosticada com angioedema hereditário, sendo detalhados aspetos relativos à sua classificação, sintomatologia, etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, tratamento e profilaxia.

Índice

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE	II
AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ÍNDICE	V
ÍNDICE DE TABELAS E ANEXOS.....	VI
ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	VII
PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	1
INTRODUÇÃO	1
1. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO	1
1.1. CONTEXTO GERAL	1
1.2. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	1
1.3. SISTEMA INFORMÁTICO	2
2. ARMAZÉM DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS.....	2
3. FARMACOTECNIA.....	3
3.1. PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO ESTÉREIS	4
3.2. PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS E NUTRIÇÃO PARENTÉRICA.....	5
4. DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	7
4.1. DISTRIBUIÇÃO CLÁSSICA	7
4.2. DISTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DIÁRIA EM DOSE UNITÁRIA.....	8
4.3. DISTRIBUIÇÃO EM AMBULATÓRIO.....	9
4.4. DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A LEGISLAÇÃO ESPECÍFICA	12
4.4.1. <i>Estupefacientes e Psicotrópicos</i>	12
4.4.2. <i>Hemoderivados</i>	12
5. UNIDADE DE FARMÁCIA ONCOLÓGICA	13
5.1. CIRCUITO DO MEDICAMENTO CITOTÓXICO.....	14
6. UNIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS.....	15
6.1. CIRCUITO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL	16
PARTE II – PROJETOS DESENVOLVIDOS	18
1. ANÁLISE DE UM CASO CLÍNICO	18
1.1. INTRODUÇÃO	18
1.2. ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO	18
1.2.1. <i>Sintomatologia, Classificação e Epidemiologia</i>	18
1.2.2. <i>Etiologia e Fisiopatologia</i>	19
1.2.3. <i>Fatores de risco</i>	19
1.2.4. <i>Tratamento e Profilaxia</i>	19
1.3. CONCLUSÃO	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS.....	21
ANEXOS	24

Índice de Tabelas e Anexos

TABELA 1. CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO.	1
ANEXO 1. FORMULAÇÃO DE DIAZEPAM A 0,04%.	24
ANEXO 2. FORMULAÇÃO DE ATENOLOL 2 MG/ML.	25
ANEXO 3. FOLHETO INFORMATIVO DIAZEPAM A 0,04%.	27
ANEXO 4. INFORMAÇÃO COMPILADA POR FARMACÊUTICOS DO CHU PORTO SOBRE A LEGISLAÇÃO APLICÁVEL NA DISPENSA DE MEDICAMENTOS EM AMBULATÓRIO HOSPITALAR.	29
ANEXO 5. FOLHETO INFORMATIVO SOBRE A UFO PARA DISTRIBUIÇÃO PELOS DOENTES.	37
ANEXO 6. CERTIFICADOS DE TREINO EM BPC ("ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)"), EMITIDOS PELA GLOBAL HEALTH TRAINING CENTRE.	39
ANEXO 7. APRESENTAÇÃO EM FORMATO POWERPOINT DE UM CASO CLÍNICO VERÍDICO SOBRE O ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO.	40

Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

AE	Angioedema
AEH	Angioedema Hereditário
AEH-C1INIB	Angioedema Hereditário por Deficiência do Inibidor de C1
AEH-nI-C1INIB	Angioedema Hereditário com Inibidor de C1 normal
AO	Assistente Operacional
APF	Armazém de Produtos Farmacêuticos
AUC	Área Sob a Curva, do inglês <i>Area Under the Curve</i>
CdM	Circuito do Medicamento
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CTF	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUPorto	Centro Hospitalar Universitário do Porto
CTX	Fármacos Citotóxicos
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
EC	Ensaio Clínico
EPIs	Equipamentos de Proteção Individual
GHAF	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
HSA	Hospital Santo António
IT	Instruções de Trabalho
ME	Medicamento Experimental
NP	Nutrição Parentérica
OMS	Organização Mundial da Saúde
OP	Ordem de Preparação
PCD	Profilaxia de Curta Duração
PLD	Profilaxia de Longa Duração
SC	Serviços Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SI	Sistema Informático
UEC	Unidade de Ensaio Clínicos
UFA	Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO	Unidade de Farmácia Oncológica
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

Parte I – Atividades Desenvolvidas

Introdução

O estágio nos serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto) decorreu entre o dia 1 de setembro e o dia 29 de outubro. Inicialmente, tivemos um conjunto de apresentações, em que cada responsável de unidade explicou, em traços gerais, de que forma estas estão organizadas e as suas atividades principais; seguiram-se 5 semanas durante as quais tivemos a oportunidade de contactar presencialmente com todas as unidades; por fim, dedicaram-se 2 semanas para a análise e apresentação de um caso clínico e elaboração do Relatório de Estágio. O cronograma completo pode ser consultado na Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio.

	01/09 - 10/09	13/09 - 17/09	20/09 - 24/09	27/09 - 01/10	04/10 - 08/10	11/10 - 15/10	18/10 - 29/10
<u>Laura</u>	Iniciação	DIDDU	UFA	E/NP/NE	UFO	APF/UEC	Projeto + Relatório
<u>Joana</u>		APF/UEC	E/NP/NE	UFO	DID	UFA	
<u>Tomás</u>		UFA	DID	APF/UEC	E/NP/NE	UFO	

APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos ; DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária ; E - Estéreis ; NE - Não Estéreis ; NP - Nutrição Parentérica ; UEC - Unidade de Ensaio Clínicos ; UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório ; UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

1. Centro Hospitalar Universitário do Porto

1.1. Contexto geral

O CHUPorto engloba quatro entidades: o Hospital Santo António (HSA), o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA).⁽¹⁾ O HSA é composto por dois edifícios: o edifício Neoclássico e o edifício Dr. Luís de Carvalho.

1.2. Serviços farmacêuticos

Os SF do CHUPorto integram o suporte de prestação de cuidados de saúde e podem ser divididos em 8 unidades: armazém de produtos farmacêuticos (APF), distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), produção de medicamentos estéreis e de nutrição parentérica, produção de medicamentos não estéreis, unidade de ensaios clínicos (UEC), unidade de farmácia de ambulatório (UFA) e unidade de farmácia oncológica

(UFO). Apesar das funções serem distintas, as unidades dos SF são interdependentes, pelo que apenas é possível cumprir a missão se a equipa trabalhar em conjunto.

A equipa dos SF é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais (AO) e assistentes técnicos (AT). A direção técnica está a cargo de um farmacêutico, sendo atualmente dirigida pela Dr.^a Patrocínia Rocha. Os farmacêuticos têm ainda assento em algumas comissões interdisciplinares, como é a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Ética CHUPorto/ICBAS (CE) e a Comissão de Controlo de Infecção Resistente aos Antimicrobianos (inserida no Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência - PPCIRA). Para além disso, integram algumas consultas/grupos multidisciplinares tais como Grupo de Nutrição Artificial, Consulta da Dor, Cuidados Paliativos, Consulta de Doenças Inflamatórias Intestinais, Doenças Autoimunes, entre outros.⁽²⁾

Como estrutura, os SF estão acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS) e certificados pela ISO 9001:2015, o que significa que seguem um sistema de gestão da qualidade. Para o efeito, os SF seguem um conjunto de orientações, denominadas instruções de trabalho (IT), que detalham os procedimentos que a equipa deve seguir. Estas IT são atualizadas conforme surgem modificações nos procedimentos.⁽³⁾⁽⁴⁾

1.3. Sistema informático

O sistema informático (SI) utilizado pelos médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais do CHUPorto é denominado Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF).

O GHAF permite aceder a um módulo designado circuito do medicamento (CdM), no qual é possível, entre outras funcionalidades, visualizar as prescrições e proceder à sua validação farmacêutica e posterior dispensa. Apesar disto, este SI não engloba todos os procedimentos, havendo, para algumas situações, segundas plataformas usadas pelos profissionais de saúde, o que não é o ideal.

2. Armazém de produtos farmacêuticos

O APF tem as funções de adquirir os produtos, rececionar as encomendas, garantir a boa conservação e gestão dos artigos e, em alguns casos identificados, encaminhar os produtos diretamente para as outras unidades do hospital.

Para o efeito, o HSA dispõe de instalações com espaços bem definidos: uma área para a receção e triagem de encomendas; uma câmara frigorífica onde se guardam os medicamentos que devem ser mantidos a temperaturas entre 2°C e 8°C; uma sala com acesso restrito a farmacêuticos para os estupefacientes e psicotrópicos; uma sala exclusiva

para produtos inflamáveis, como antissépticos e desinfetantes; corredores com estantes para a restante generalidade de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, primeiramente divididos por tipo de produto (e.g. medicamentos, produtos de nutrição, material de penso) e depois organizados por ordem alfabética da substância ativa, se for o caso.

Quanto à aquisição de produtos, esta tarefa é efetuada em conjunto com o Serviço de Aprovisionamento, sendo elaborada uma lista comum no GHAF onde são registados os produtos a serem encomendados. Para além da visualização das unidades disponíveis em *stock* em formato digital (GHAF), é também utilizado outro em formato físico: os *kanbans*. Os *kanbans* consistem em cartões que indicam, para um determinado produto, qual o seu ponto de encomenda (i.e. quantidade em *stock* a partir da qual se deve proceder a uma nova encomenda) e a quantidade a encomendar. Assim, quando um produto é encomendado, o *kanban* segue para a área de receção de encomendas; quando a encomenda do produto em questão é rececionada, o *kanban* e os produtos rececionados são colocados nas estantes/gavetas; posteriormente, quando o produto atinge o ponto de encomenda, o *kanban* é recolhido, os produtos são novamente encomendados e o ciclo repete-se.

Foi-nos explicado e exemplificado os processos de encomenda de produtos, receção de encomendas e de sinalização por kanbans [Laura, Joana, Tomás]. Testemunhamos uma situação excecional na qual um doente, internado durante vários dias por apresentar um diagnóstico compatível com síndrome neuroléptica maligna, utilizou grandes quantidades de dantroleno, tendo sido necessário recorrer a empréstimos a outros hospitais [Laura, Joana, Tomás].

3. Farmacotecnia

A farmacotecnia é uma área dos SF com autonomia técnica e científica que se responsabiliza pela produção de medicamentos necessários ao tratamento dos doentes. Dentro destes medicamentos destacam-se os de produção estéril e não estéril. A área em que se verifica uma maior produção de medicamentos no CHU Porto é a da Pediatria, área na qual muitas das formulações comerciais existentes não conseguem dar resposta. Apesar da farmacotecnia englobar também os medicamentos citotóxicos (CTX), a produção destes é feita na UFO, dada a sua toxicidade.

A preparação de medicamentos manipulados torna-se necessária nos SF quando se verifica algum dos seguintes pontos: há necessidade de uma dose maior que a que se encontra comercializada; quando a substância ativa não está disponível no mercado; há falha na adesão à terapêutica (e.g. tornar o medicamento mais doce); adaptar às necessidades metabólicas de cada doente, quando existem intolerâncias a parabenos, a

lactose ou glicose, entre outros excipientes. Além destes objetivos, pretende-se com a produção de medicamentos na farmácia hospitalar economizar recursos através do fracionamento de fármacos.

O processo de manipulação destes medicamentos deve contar com a permanência de um farmacêutico, que deve assegurar que o fármaco final apresenta a qualidade, segurança e eficácia pretendidas e garantir que as Boas Práticas de Fabrico de medicamentos manipulados sejam cumpridas.⁽⁵⁾

Os fracionamentos efetuados quer na produção de medicamentos estéreis, quer na de não estéreis, são úteis uma vez que permitem obter frações de um determinado medicamento, possibilitando a utilização de doses não disponíveis no mercado, assegurando a mesma estabilidade do fármaco original. Estes fracionamentos permitem uma poupança de custos significativa para os SF.

3.1. Produção de Medicamentos Não Estéreis

Os pedidos de preparação de medicamentos manipulados por parte de todas as unidades dos SF devem ser efetuados à unidade da produção de medicamentos não estéreis, via requisição GHAF ou *kanban*.⁽⁶⁾

Na sala de produção são várias as preparações efetuadas, como cápsulas, emulsões, soluções, pomadas e preparações ou diluições de soluções asséticas, para posterior distribuição pelos diversos serviços do hospital. Cada pedido deve fazer-se acompanhar da respetiva ficha de preparação, elaborada pelo farmacêutico responsável, e na qual constam as matérias-primas usadas, as quantidades, o lote, o laboratório de origem e prazo de validade. Após a produção, no sistema informático GHAF dá-se entrada do medicamento e saída das matérias-primas utilizadas.⁽⁶⁾

Quando a requisição chega pelo GHAF, o farmacêutico deve verificar se a prescrição é de um manipulado já produzido pelos SF. Se for nova, deve fazer uma revisão bibliográfica, consultar o laboratório de estudos farmacêuticos e analisar junto de outros hospitais a experiência que têm em relação à produção do medicamento. Após este processo, elabora-se uma formulação, registando-a e nomeando outro farmacêutico para verificar a formulação criada, e assim a validar.⁽⁶⁾

Nesta unidade ocorre também a preparação de papéis medicamentosos após o fracionamento e reembalamento de pós obtidos a partir de comprimidos. Numa situação de fracionamento, cabe ao farmacêutico implementar e atualizar a IT.⁽⁷⁾ Também é da competência deste profissional atribuir os lotes de produção e prazos de validade.

Durante o processo de produção, as condições de higiene são de extrema importância e devem ser garantidas, devendo para isso usar-se os equipamentos de proteção individual (EPIs) adequados, como fatos de bloco, touca ou barrete para sala de operação, máscara com elástico e luvas.⁽⁶⁾

Na sala de produção, tomamos conhecimento das regras de higiene, e do modo de organização das substâncias ativas e material de laboratório [Laura, Joana, Tomás]. Com o apoio e em colaboração com o TSdT, preparei solução de permanganato de potássio, suspensão oral de baclofeno e saliva artificial [Joana]. Tivemos a oportunidade de presenciar a produção de soluções de banho de alfazema, xaropes, papéis medicamentosos e reconstituição de risdiplam [Laura, Joana, Tomás] e cápsulas de sulfapiridina [Joana]. Testemunhei, ainda, a preparação de uma solução oral de calcitriol a partir de cápsulas moles de calcitriol para um bebé com deficiência em vitamina D e que não respondera a outras soluções orais disponíveis no mercado (colecalfiferol, calcifediol) [Tomás]. A rotulagem e acondicionamento também foram tarefas que pudemos desempenhar [Laura, Joana, Tomás].

Durante a nossa passagem por esta unidade, foi-nos lançado o desafio de elaborar uma formulação de diazepam a 0,04 % (Anexo 1) [Joana] e de atenolol 2 mg/mL (Anexo 2) [Laura], bem como um folheto informativo da mesma substância ativa (Anexo 3) [Joana].

3.2. Produção de Medicamentos Estéreis e Nutrição Parentérica

As preparações estéreis produzidas em farmácia hospitalar resumem-se especialmente a colírios, intravítreos, injetáveis, e bolsas de nutrição parentérica, sendo as principais especialidades médicas a que se destinam a Pediatria, Neonatologia e Oftalmologia. A produção é feita em áreas limpas, designadas “salas brancas”, em que a entrada de materiais e do pessoal é feita por antecâmaras. Esta área deve ser mantida num estado de limpeza convencionado e alimentada com ar adequadamente filtrado. Assim, a produção é feita em salas com pressão positiva e em câmara de fluxo laminar (câmara de classe IIA com recirculação de ar e filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*)), garantindo-se o maior nível de esterilidade possível e evitando-se contaminações.⁽⁸⁾ Para tal, é fundamental partir-se de matérias-primas esterilizadas, assim como de material descartável e esterilizado. Todos os profissionais que integram a equipa de produção e limpeza devem usar os EPIs adequados à sala branca: primeiramente colocar os protetores de calçado, touca e máscara, com posterior lavagem das mãos; na sala cinzenta (imediatamente antes da sala branca) é vestida a bata que deve ser fechada nos punhos e no pescoço, ocorrendo nova desinfeção das mãos, culminando o processo com a colocação das luvas, que devem ser cirúrgicas, estéreis, sem látex e não empoadas.⁽⁹⁾ Assim, o fardamento deve ser efetuado de cima para baixo, para haver a menor contaminação possível e, em contrapartida, o desfardamento deverá ocorrer de forma inversa.⁽⁹⁾

A nutrição parentérica (NP) trata-se de um regime nutricional adequado às necessidades diárias de energia, nutrientes e fluidos. É um processo de nutrição artificial por via intravenosa, evitando assim o processo de digestão, absorção, estimulação de

hormonas digestivas e a primeira passagem pelo metabolismo hepático. A NP é direcionada exclusivamente a doentes cujas necessidades energéticas e proteicas não são satisfeitas pela via oral ou entérica por um período prolongado. São exemplo os doentes com síndrome do intestino curto, isquemia intestinal, vômitos ou diarreias intratáveis, malformações cardíacas congénitas em que a perfusão visceral está comprometida, e recém-nascidos com menos de 33 semanas de gestação com restrição de crescimento intrauterino.⁽¹⁰⁾

Na preparação das bolsas deve primeiro adicionar-se os macronutrientes e, posteriormente, os micronutrientes, juntando primeiramente os eletrólitos monovalentes, começando pelo fosfato e, seguidamente, os eletrólitos bivalentes, sendo o cálcio o último a acrescentar.⁽¹¹⁾ As bolsas ou seringas de NP, após preparação, são imediatamente identificadas com um rótulo que contém os nutrientes presentes e o doente a que se destina, sendo depois embaladas com mangas fotoprotetoras transparentes. No processo de produção de bolsas de NP e também de medicamentos estéreis faz-se sempre dupla verificação (farmacêutico e TSDT).

De forma a garantir a esterilidade, é feito um controlo microbiológico da primeira bolsa de cada sessão de trabalho e da última bolsa do dia, retirando-se uma pequena alíquota, a qual é inoculada num meio de cultura enriquecido, sendo depois enviado para o serviço de microbiologia do hospital. As superfícies da sala branca e as luvas dos operadores também são sujeitas a controlo microbiológico.⁽¹²⁾ O ambiente assético deve ser o principal foco neste tipo de produção, pela sensibilidade das preparações em causa e pelas vias de administração às quais se destinam.

De forma semelhante aos medicamentos não estéreis, os pedidos de preparações estéreis chegam à unidade da produção via GHAF ou *kanban*, e os das bolsas de NP chegam via GHAF, desencadeando-se o mesmo processo: emissão de rótulos e ordem de preparação (OP), que contém o material e matérias-primas necessárias, a formulação, a técnica, e ensaios de especificação. Às bolsas de NP deve ser feito um controlo gravimétrico, de forma a averiguar se o peso está em conformidade com o intervalo estabelecido na OP.⁽¹³⁾ O farmacêutico na produção de medicamentos estéreis e bolsas de NP não só executa a técnica laboratorial inerente ao procedimento, como também valida o processo.

Nesta unidade tivemos a possibilidade de aprender a forma correta de fardamento e entrada na sala branca, vendo previamente toda a preparação que é exigida, como a verificação de pedidos, emissão de ordens de preparação e rótulos, antes da entrada para a sala da produção [Laura, Joana, Tomás]. Visualizamos a preparação de alguns manipulados estéreis, como seringas de anacinra, aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, patisiran, midazolam, morfina e bolsas de NP [Laura, Joana, Tomás]. Preparei, em

colaboração com o farmacêutico, e sob a sua supervisão, seringas de morfina [Joana]. Efetuamos o controlo gravimétrico de bolsas, pesando-as e verificando se o peso se encontrava dentro do intervalo estabelecido previamente, assim como o seu embalamento [Laura, Joana, Tomás]. Acompanhei ainda a preparação de algumas unidades da vacina contra a doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) [Joana].

4. Distribuição de medicamentos

A distribuição é parte integrante do CdM, sendo fulcral na gestão de medicamentos, assumindo que, para o fármaco chegar ao doente e poder exercer o seu efeito terapêutico, tem de ser selecionado, adquirido e armazenado nas condições devidas pelos SF. ⁽¹⁴⁾ Assegura-se assim que os doentes, em processo de cumprimento de um plano farmacoterapêutico, acedem de forma segura e eficaz a medicamentos ou produtos de saúde, sempre sob supervisão de um farmacêutico hospitalar, que tem de validar toda a prescrição médica para que o processo tenha continuidade. ⁽¹⁵⁾

Trata-se, de entre todas as unidades dos SF, daquele em que há um contacto mais estreito entre os farmacêuticos e os serviços clínicos do hospital, sendo a unidade com mais destaque e que precisa de mais recursos humanos. ⁽¹⁴⁾

De acordo com o pressuposto no Manual de Farmácia Hospitalar, a distribuição de medicamentos tem como principais objetivos: garantir que a prescrição de cada doente é cumprida, permitir a racionalização de medicamentos e consequente custo com a terapêutica, assegurar que o medicamento é administrado de forma correta, diminuir os erros relacionados com a medicação (detetando troca da via de administração, erros de doses, dupla medicação), e reduzir o tempo que médicos e enfermeiros dedicam à manipulação dos medicamentos. ⁽¹⁴⁾

No CHU Porto, tal como refere o Manual de Farmácia Hospitalar, o processo da distribuição encontra-se dividido em: ⁽¹⁴⁾

- a) Distribuição Clássica;
- b) Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU);
- c) Distribuição a Doentes em regime de ambulatório;
- d) Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação específica, como Estupefacientes e Psicotrópicos, e Hemoderivados.

Em cada contexto hospitalar o sistema de distribuição pode diferir, sendo que deve sempre ser privilegiado aquele que garanta a eficácia e a segurança de utilização do medicamento e produto de saúde.

4.1. Distribuição clássica

De forma geral, este tipo de distribuição fornece medicamentos para um determinado serviço clínico que efetua um pedido de reposição de *stock* em formato eletrónico ou

manual, sendo esta distribuição da responsabilidade do APF.⁽¹⁵⁾ Ocorre assim uma reposição de *stocks* fixos dos serviços clínicos (SC) de medicamentos previamente definidos pelos farmacêuticos, enfermeiros e médicos. A reposição dos *stocks* é feita numa periodicidade definida e deve ser suficiente para suprir as necessidades até à próxima reposição. O pedido para os medicamentos dos *stocks* nivelados é efetuado pelo enfermeiro do serviço a que está alocado, sendo validado pelo farmacêutico e depois satisfeito por um TSDT.⁽¹⁴⁾ A requisição de medicamentos com um controlo mais restrito devido às suas características, como hemoderivados, estupefacientes ou psicotrópicos, deve ser individualizada por medicamento e por doente.⁽¹⁵⁾ A reposição de *stocks* pode ser feita pelo sistema Pyxis®, sistema semiautomático de dispensa localizado nos serviços de cuidados intensivos e blocos operatórios, permitindo assim um acesso rápido à medicação. O sistema Pyxis® é nivelado pelo *stock* mínimo, e é independente de prescrição.⁽¹⁵⁾ Quando um enfermeiro necessita de um medicamento presente nestes sistemas, é enviada uma notificação aos SF, que é validada, e o medicamento é dispensado de forma automática. A reposição dos Pyxis® ocorre por *stock* nivelado, em dias estabelecidos e fixos, para que os medicamentos estejam disponíveis sempre que necessário, havendo um controlo mais rigoroso de *stock* e do medicamento.

Devido à situação pandémica do país, não nos foi possível acompanhar in loco a reposição do sistema Pyxis®. Contudo, nesse período pudemos inteirar-nos de documentos usados pelo APF, ambientalizando-nos com a localização dos medicamentos e produtos farmacêuticos, bem como com o sistema informático usado nos SF do CHUPorto [Laura, Joana, Tomás].

4.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A DIDDU é um sistema que se dirige exclusivamente a doentes em regime de internamento. Surge como um tipo de distribuição personalizada, uma vez que a requisição é individualizada a cada doente e só depois de validada pelo farmacêutico é preparada para distribuição pelo TSDT.⁽¹⁵⁾ É um processo bem estabelecido, em que os medicamentos são distribuídos, quer nas formas farmacêuticas, quer nas dosagens adequadas a serem administradas ao doente, de acordo com a prescrição médica, num determinado tempo. Segundo o manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, emitido pela Ordem dos Farmacêuticos, são objetivos da DIDDU: aumentar a segurança no CdM, promover o acompanhamento farmacoterapêutico do doente, assim como racionalizar a distribuição e dispensa de medicamentos, diminuindo os riscos de interações, e permitir que os enfermeiros dediquem mais tempo ao cuidado dos doentes e menos aos aspectos de gestão relacionados com os medicamentos.

Neste processo, o farmacêutico apresenta-se com uma função importante que valida a prescrição, atendendo às deliberações da CFT, quando impostas, havendo horários

definidos para receção e validação das prescrições, de acordo com os SC e a FH, de modo a assegurar eficazmente o serviço de distribuição em tempo útil aos doentes.⁽¹⁵⁾ Para que este sistema seja aplicado, é necessário que haja uma distribuição diária de medicamentos, em dose individual unitária, para um período de 24 horas.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ Caso os SF não trabalhem 24h/24h, situação ideal, aos fins de semana terão de ser distribuídos medicamentos para 48 ou 72 horas.⁽¹⁴⁾

Uma vez validadas as prescrições por parte do farmacêutico hospitalar que chegam eletronicamente, são gerados mapas para preparação da medicação a dispensar, devendo a dispensa ser por doente, em dose unitária, salvo estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados.⁽¹⁵⁾

A preparação dos medicamentos a distribuir pode ser feita de forma manual ou com o apoio de equipamentos semi-automáticos de aviamento (Pharmapick®). Idealmente, essa preparação deveria contar com este tipo de equipamento, porque permite reduzir não só os erros associados à dispensa, como também o tempo exigido para esta tarefa, tornando o trabalho mais eficiente, com racionalização dos diversos *stocks* nas unidades de distribuição.⁽¹⁴⁾

A dispensa pela DIDDU deve ser feita por serviço, contendo gavetas individuais com a medicação de cada doente, havendo a transferência do número correto de doses unitárias, correspondente a cada doente, devidamente identificadas, para cada uma das gavetas dos carros. É recomendável que na identificação conste a designação do serviço, nome do doente, data de nascimento e número do processo clínico.⁽¹⁵⁾

O programa informático do CHUPorto utiliza um sistema de cores que permite indicar os SC que já foram ou não validados, os que ainda precisam de validação e as prescrições urgentes.

A passagem por esta unidade permitiu-nos conhecer o sistema informático e o sistema de cores adotado pelo mesmo, assim como as prescrições eletrónicas. Colaboramos na cedência de estupefacientes e hemoderivados nos quais se utilizam impressos próprios. Tivemos ainda a oportunidade de, em colaboração com farmacêuticos, analisar as justificações, com ou sem necessidade de autorização da CFT, de prescrições de antibióticos e medicamentos anti-infecciosos apresentadas pelos clínicos [Laura, Joana, Tomás].

4.3. Distribuição em ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório trata-se de uma cedência gratuita de medicamentos, permitindo que o doente, não estando em regime de internamento, possa fazer o seu tratamento no domicílio. Esta domiciliação do tratamento permite ao hospital reduzir custos com internamentos e os riscos inerentes a estes, possibilitando ao doente um maior conforto por estar no seu ambiente familiar.⁽¹⁴⁾ A dispensa de medicamentos a

doentes em regime ambulatorio pelos SF deriva da necessidade de um maior controlo e vigilância em determinados regimes terapêuticos, por causa da carga tóxica de muitos fármacos, e da necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica. A comparticipação de certos medicamentos é a 100% se apenas forem dispensados pelos SF.⁽¹⁴⁾ O farmacêutico hospitalar desempenha de novo, como de resto se verifica nas restantes unidades, um papel fundamental para que esta distribuição alcance os objetivos pretendidos. Para que tal aconteça, estes profissionais devem ser apoiados por um sistema informático e instalações adequadas. Assim, a dispensa na farmácia de ambulatorio é feita numa zona separada das outras áreas dos SF, devendo estar equipada com tudo o que é necessário para um normal e funcional fluxo de atendimento, preservando sempre a qualidade do mesmo. Idealmente, deveria haver uma área de atendimento reservada, que pudesse garantir a privacidade dos doentes.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

O processo da dispensa tem início mediante a apresentação de uma prescrição médica.⁽¹⁵⁾ Esta deve ser devidamente analisada pelo farmacêutico, avaliando se está corretamente preenchida, confirmando sempre se a identificação para quem o medicamento se destina é congruente com o que o sistema informático revela após a informatização da prescrição. Além da identificação do doente, o sistema informático deve indicar o serviço clínico, o médico prescritor, a data de emissão, a validade da prescrição, e a forma farmacêutica prescrita pelo DCI, dose e posologia. A validação da receita pelo farmacêutico tem de respeitar a confiabilidade, qualidade e rastreabilidade dos medicamentos.⁽¹⁵⁾

O farmacêutico, no momento da dispensa, tem um papel diferenciador no aconselhamento ao doente sobre os medicamentos, devendo informá-lo dos cuidados em termos de conservação, modo de administração, possíveis reações adversas, e a importância da toma, tudo isto de modo a fomentar a adesão à terapêutica e, conseqüentemente, um maior sucesso farmacoterapêutico, usando uma linguagem simples e compreensível.⁽¹⁵⁾ No ato da cedência, o farmacêutico deve averiguar o histórico do levantamento do doente, de modo a inteirar-se do tempo que passou desde a última dispensa, para haver um ajuste da quantidade de medicação a ceder, e avaliar a adesão do doente à terapêutica.

A quantidade a dispensar tem em conta a data da consulta seguinte, a patologia, especificidade do medicamento (valor), condições logísticas dos SF e imperativos legais.⁽¹⁵⁾ Conforme os requisitos anteriores, a medicação pode ser dispensada por até três meses. Medicamentos como a talidomida têm um programa de gestão de risco obrigatório, por necessitarem de um controlo mais rigoroso, sendo apenas levantados mediante a apresentação de um formulário de autorização de prescrição.

Quando o próprio não consegue deslocar-se aos SF para recolha da medicação, deve assinar um documento em que refira quem podem ser os seus representantes, devendo esse documento ser entregue na UFA para que esses dados sejam inseridos no sistema informático e a dispensa ocorra sem inconvenientes. Tratando-se de uma nova prescrição, ou sempre que o doente tenha consulta no CHUPorto, por requerer aconselhamento farmacêutico, não é possível enviar a medicação para o domicílio, devendo o doente levá-la na UFA.

Existem patologias cujos medicamentos possíveis de serem usados em regimes terapêuticos seguem legislação específica, devendo os clínicos ter atenção a este ponto. De forma a tornar o processo menos burocrático para os farmacêuticos no momento da dispensa, os SF do CHUPorto compilaram essa informação (Anexo 4). Em relação à hormona do crescimento, são apenas algumas as patologias que beneficiam de comparticipação integral, estando estas discriminadas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de julho.⁽¹⁶⁾

Além da dispensa gratuita de medicamentos pela UFA, também é possível a venda direta ao público. Tal acontece mediante a apresentação da respetiva prescrição médica, que deve apresentar pelo menos três carimbos de farmácias comunitárias, que comprovem a rotura do medicamento no exterior. O pagamento é feito nos serviços financeiros do hospital, sendo apresentado nos SF o recibo para posterior dispensa. Caso a premissa anterior esteja cumprida, e o doente já tenha número de processo, procede-se à dispensa. Caso não tenha número de processo, o assistente técnico é contactado para abertura do mesmo.

Durante a passagem pela UFA do CHUPorto, inteiramo-nos do programa informático usado, do modo de organização dos diversos medicamentos, assim como dos impressos usados nos diferentes casos. Tivemos a oportunidade, sob supervisão, de fazer dispensa de medicamentos a doentes, aprendendo como se valida a prescrição e que aspetos são de crucial importância neste momento. Esta tarefa permitiu-nos perceber que os doentes que mais acedem à UFA são os transplantados renais e hepáticos, insuficientes renais, doentes com doenças inflamatórias crónicas, e doentes em quimioterapia [Laura, Joana, Tomás].

Presenciamos ainda a dispensa de medicamentos para o hospital de dia e todo o processo inerente aos envios de medicação ao domicílio dos doentes. Como ocorreram algumas devoluções nas semanas em que passamos pela UFA, participamos na avaliação dos medicamentos devolvidos, analisando a integridade do medicamento, por observação da embalagem primária e secundária, data de validade e registo do lote, rejeitando todas as embalagens abertas ou com o mínimo sinal de alteração [Laura, Joana, Tomás].

4.4. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação específica

4.4.1. Estupefacientes e Psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são usados em regimes terapêuticos de algumas patologias ou situações clínicas, havendo por isso um controlo muito rígido, com diretivas que controlam a utilização deste tipo de substâncias, evitando-se o uso destes medicamentos para outros fins que não o terapêutico. A necessidade de um controlo do uso e cedência destes medicamentos resulta da sua atuação ao nível do sistema nervoso central, que quando o uso é abusivo leva a dependência física e psicológica, podendo ainda haver o risco do tráfico paralelo destes fármacos. No caso particular do CHU Porto, a prescrição destes medicamentos, que é feita em impresso próprio designado por Anexo X, chega aos SF por um auxiliar, sendo posteriormente analisada pelo farmacêutico, que verifica qual o medicamento, a forma farmacêutica, a dosagem e o SC ao qual se destina. Após este processo de validação, o farmacêutico prepara os medicamentos, que são enviados aos serviços requisitantes. Durante este processo, quem transporta os estupefacientes e psicotrópicos deve assinar as guias. Existe ainda a reposição de *stock* de estupefacientes através do GHAF nalguns serviços “piloto” (Medicina A e Cirurgia Vascular), em que a encomenda é despoletada sempre que existe uma prescrição médica, e o registo da administração pela enfermagem. Neste circuito ficam identificados todos os intervenientes.

Quando passamos pela DIDDU tivemos a possibilidade de acompanhar a receção de prescrições de estupefacientes e psicotrópicos, avaliando o seu correto preenchimento por parte dos requisitantes, informatizando os débitos, com posterior preparação para a dispensa aos serviços clínicos [Laura, Joana, Tomás].

4.4.2. Hemoderivados

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os hemoderivados são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico obtidos de plasma humano. Pelo facto de terem esta origem, apresentam um circuito de distribuição especial que assegura a sua rastreabilidade, já que a sua administração pode relacionar-se com doença infecciosa transmissível pelo sangue. Os hemoderivados apresentam como indicação situações de choque hipovolémico, diálise hepática, tratamento de grandes queimados, entre outras situações.⁽¹⁷⁾ A requisição chega aos SF em impresso próprio do Ministério da Saúde, identificado como “Requisição/Distribuição/Administração de Medicamentos Hemoderivados”, sendo o mesmo usado em todos os hospitais do país. Este impresso tem duas vias: uma correspondente ao SC requisitante, que é arquivada ao processo clínico do doente, e outra correspondente à Farmácia, que deve ser arquivada nos SF por um período de 50 anos.

Após receção do impresso, o farmacêutico preenche a secção que lhe é destinada com o nome do medicamento, a dose, a quantidade dispensada, o laboratório, o lote, o número de Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, assina e data o documento. Após este processo, os hemoderivados são enviados aos serviços requisitantes. Caso não haja administração, deve haver a devolução aos SF.

Na dispensa de hemoderivados, vimos toda a legislação, impressos e processos necessários para a cedência de cada um deles, e a forma como o farmacêutico deve fazer o preenchimento correto da requisição. Tivemos a possibilidade de não só acompanhar dispensas, como também devoluções [Laura, Joana, Tomás].

5. Unidade de farmácia oncológica

A UFO é responsável pela validação e monitorização da prescrição médica de medicamentos citotóxicos (CTX), e sua manipulação. Adicionalmente, é feita a dispensa da medicação complementar aos ciclos de quimioterapia contemplada nos protocolos clínicos internos, bem como de compostos de ferro, albuminas e imunoglobulinas específicas para doentes com autorização da CFT.

Embora integre os SF, a UFO encontra-se fisicamente separada destes, sendo contígua ao Hospital de Dia Polivalente e contemplando os serviços de Oncologia e Hematologia. Esta segregação permite uma maior proximidade entre os locais de preparação e de administração dos fármacos, bem como a outros profissionais de saúde e ao doente, promovendo o acompanhamento integrado deste último. Por outro lado, a centralização da preparação de CTX na UFO permite não só minimizar a exposição ocupacional pessoal e ambiental, como também contribui para uma melhor gestão dos desperdícios e redução de custos.⁽¹⁸⁾

À semelhança dos medicamentos estéreis e NP preparados na unidade de produção, os CTX devem ser manipulados em condições assépticas controladas, em áreas limpas e câmara de biossegurança, com uso de EPIs e recurso a material descartável e esterilizado. Adicionalmente, a UFO apresenta uma divisão em quatro zonas, o que contribui para a minimização dos riscos associados à manipulação de CTX e para a manutenção da esterilidade das preparações: a zona negra destina-se à validação da prescrição pelo farmacêutico e armazenamento dos medicamentos da UFO; na zona cinza é efetuada a lavagem assética das mãos e a colocação de EPIs (touca, luvas estéreis de látex, protetores de calçado e máscara FFP3); na antecâmara veste-se a bata estéril impermeável, desinfeta-se as mãos com álcool isopropílico a 70° e calça-se o segundo par de luvas; na zona branca encontra-se a câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) de classe IIB, com filtros HEPA e pressão negativa, o que protege o operador e o ambiente de partículas tóxicas.⁽¹⁴⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

5.1. Circuito do Medicamento Citotóxico

A gestão do armazém da UFO baseia-se na utilização de *kanbans*.⁽²²⁾ Os CTX são recebidos no APF e transportados para a UFO pelo AO, em contentores fechados, antiderrame, inquebráveis e adequadamente identificados, em circuito próprio.⁽¹⁹⁾ Já na UFO, os CTX são reetiquetados e armazenados em local adequado.⁽²³⁾

Os doentes com agendamento no Hospital de Dia do CHU Porto realizam uma colheita de sangue aquando da sua chegada ao serviço, sendo depois dirigidos para cadeirões ou camas em função do seu estado de debilidade, da duração do tratamento e da via de administração. Se os parâmetros bioquímicos forem aceitáveis, o enfermeiro atribui “luz verde” através do sistema informático, sinalizando ao farmacêutico da UFO que o doente tem condições para realizar o ciclo de quimioterapia, podendo proceder-se à validação. Por outro lado, “luz amarela” indica a presença de desvios aos valores desejados, devendo o médico responsável decidir se o doente procede ou não ao tratamento. Já se o doente não apresentar condições para realizar o ciclo agendado, é dada “luz vermelha”. À medida que são atribuídas “luzes verdes”, o farmacêutico valida as prescrições médicas e emite as OPs, dando prioridade aos fármacos que segundo os protocolos de quimioterapia devem ser administrados em primeiro lugar.⁽²¹⁾

Na validação da prescrição, o farmacêutico da UFO verifica se esta reúne as condições necessárias à dispensa dos medicamentos, nomeadamente se está conforme os diplomas legais, os protocolos clínicos internos que refletem as diretrizes internacionais, e as autorizações da CFT, da CES, da Direção Clínica e do Conselho de Administração.⁽¹⁸⁾ Para tal, é consultada a prescrição eletrónica no GHAF, verificada a data de realização do último ciclo de quimioterapia, e assegurado que o protocolo e a indicação dos fármacos prescritos se adequam à patologia do doente a que se destinam. Adicionalmente, é feita a confirmação de que a dose prescrita está ajustada à superfície corporal, peso ou AUC, que a via e a duração da administração são as adequadas, e que a solução e volume de diluição conferem estabilidade ao fármaco.⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Posteriormente, o farmacêutico faz o débito informático tanto da pré-medicação (e.g. antieméticos, corticoides) como da medicação dispensada ao doente, associando-lhe um lote e prazo de validade, o que facilita a rastreabilidade. Emite ainda dois rótulos: um externo, que identifica o destinatário, o fármaco e a dose, e outro interno, que corresponde à OP dos CTX que exigem manipulação. São, então, preparados tabuleiros individualizados que são colocados no *transfer*, de onde passam para a zona branca.⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾

Na zona branca, dois TSDT com formação específica e treino em preparação de CTX fazem a preparação dos mesmos.⁽²⁴⁾ O TSDT supervisor confirma se os elementos presentes no tabuleiro correspondem à descrição da OP (dupla verificação), seleciona o material consumível necessário e descontamina tudo com álcool isopropílico a 70°. O

TSDT manipulador é responsável pela manipulação das preparações na CFLV, devendo conferir sempre oral e visualmente com o TSDT supervisor que o fármaco e volume correspondem aos da OP. Finalizada a preparação, o TSDT supervisor rotula-a, verifica que o sistema está devidamente acondicionado e “clampado” (se aplicável) e coloca-a no *transfer* para que possa ser feita a dupla verificação pelo farmacêutico. Por fim, este liberta a preparação no GHAF, e coloca-a no local correto para que possa ser transportada da UFO para o SC do CHUPorto onde é administrada: Hospital de Dia (cadeirões/cateteres ou camas), Internamento ou CMIN.⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾

No transporte de CTX deve observar-se a proteção dos profissionais envolvidos, do produto e do ambiente. Nesse sentido, os profissionais da UFO (e.g. TSDT, farmacêuticos, AO) devem possuir conhecimentos sobre como proceder, assim como ter acesso aos *kits* de derrame, na eventualidade de um derramamento accidental.⁽²⁵⁾

Na passagem pela UFO, pudemos observar a validação das prescrições médicas de ciclos de quimioterapia, bem como contactar com diversos protocolos clínicos de quimioterapia. Participamos ainda na dispensa de hemoderivados e da pré-medicação, na preparação dos tabuleiros para manipulação de CTX, e na verificação e libertação das preparações. Foi-nos também possível entrar na sala branca e observar o processo de manipulação dos CTX [Laura, Joana, Tomás].

Tivemos ainda oportunidade de contactar com diferentes fórmulas que auxiliam no cálculo da dosagem dos CTX, como a fórmula de Dubois para determinação da superfície corporal do doente, ou a fórmula de Calvert, utilizada no cálculo da dose de carboplatina [Laura, Joana, Tomás]. Foi-me ainda pedido a elaboração de um folheto informativo sobre a UFA para posterior distribuição pelos doentes (Anexo 5) [Joana].

6. Unidade de ensaios clínicos

Na sua qualidade de hospital central e universitário, o CHUPorto apresenta uma grande atividade de investigação, decorrendo atualmente cerca de cento e vinte ensaios clínicos (EC), a maioria dos quais de fase III.

Em Portugal, a realização de EC é regulada pela Lei da investigação científica (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril), alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho. A primeira define EC como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais (ME), ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais ME, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais ME, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Dada a relevância dos EC no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, é fundamental garantir a sua validade através da implementação das Boas Práticas Clínicas

(BPC). Segundo a diretriz sobre BPC da Conferência Internacional de Harmonização de 2016, todos os EC devem ser concebidos, realizados, monitorizados, e os seus resultados revistos e divulgados de acordo com os princípios das BPC, que correspondem às determinações internacionalmente reconhecidas de qualidade ética e científica que devem ser adotadas em todas as fases dos EC. Assim, as BPC asseguram a credibilidade e a qualidade dos resultados dos EC, bem como o bem-estar, a segurança e os direitos dos participantes. Definem-se ainda as responsabilidades dos vários intervenientes nos EC, entre os quais se contam o promotor, as autoridades reguladoras, o investigador, o monitor, o coordenador, e os SF, a quem cabe a receção, armazenamento, preparação, dispensa e controlo do inventário do ME.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Os EC decorrem com a estrita cooperação dos vários intervenientes. Na visita de qualificação o promotor avalia se o CHU Porto possui potenciais participantes, e infraestruturas e recursos humanos adequados. Após aprovação das autoridades regulamentares, tem lugar a visita de início para treino da equipa de investigação nos procedimentos do EC, facultação do Dossier da Farmácia e preenchimento do *Delegation Log* e Registo de Treino, onde se identifica a equipa e delega tarefas. Posteriormente, o monitor realiza periodicamente visitas de monitorização para verificar se o estudo está a ser conduzido em conformidade com o protocolo e as BPC. Podem ainda ocorrer auditorias pelos promotores, e inspeções pelas autoridades reguladoras, com o objetivo de garantir a proteção dos participantes e a qualidade dos dados recolhidos.⁽²⁶⁾⁽²⁹⁾

6.1. Circuito do Medicamento Experimental

O ME possui um circuito próprio, segregado dos restantes medicamentos, cuja gestão, em conformidade com as BPC, é da responsabilidade da Unidade de Ensaios Clínicos (UEC), unidade dos SF dedicada exclusivamente aos EC. Também os dispositivos e medicamentos complementares aos EC, estão a cargo da UEC.⁽²⁶⁾⁽²⁹⁾

A receção do ME, enviado pelo promotor, é feita pelo farmacêutico da UEC, que confirma a receção e que não houve desvios de temperatura no *data logger* durante o transporte. Seguidamente, o ME é enviado para a UEC, onde o farmacêutico confirma que a encomenda é compatível com o *drug shipment receipt* e acondiciona-o, em conformidade com o protocolo do EC, em armário (entre 15°C e 25°C) ou frigorífico (entre 2°C e 8°C) de acesso restrito. A sala de armazenamento da UEC apresenta condições de temperatura e humidade controladas, registadas em *data logger*, com certificados de calibração arquivados em dossier próprio.⁽²⁹⁾

A dispensa do ME é efetuada em conformidade com a atribuição de lote e número de kit registado pelo farmacêutico, e com a prescrição realizada em impresso apropriado pelo investigador. Se o ME exigir preparação na UFO ou na unidade de produção de medicamentos estéreis, o farmacêutico da UEC elabora a OP e os rótulos do ME. O

farmacêutico pode dispensar o ME ao coordenador, ao investigador, diretamente ao doente, ou à sua unidade de internamento.⁽²⁹⁾

Posteriormente, o participante deve fazer a devolução à UEC das embalagens primárias e secundárias, vazias ou contendo ME não administrado, para que possa ser determinada a adesão à terapêutica. As embalagens são guardadas na sala de armazenamento de acesso restrito e conferidas nas visitas de monitorização. Depois, a UEC devolve ao promotor a medicação devolvida pelos participantes, fora do prazo de validade ou não dispensada, para que este proceda à sua destruição, ou fá-lo localmente.⁽²⁹⁾

De acordo com o protocolo do EC, os registos de receção, dispensa, devolução e inventário podem ser efetuados em formato de papel, ou em softwares desenvolvidos especificamente para a gestão de EC, como o Fundanet® no *Interactive Web Response Systems* (IWRS), de acordo com o Protocolo. Toda a documentação e registos efetuados são arquivados no dossier do EC e guardados na UEC por 15 a 25 anos após o encerramento do centro de ensaio, de modo a assegurar a segurança, transparência e rastreabilidade do EC.⁽²⁹⁾

Durante a passagem por esta unidade auxiliamos o farmacêutico da UEC na receção, armazenamento e dispensa do ME, bem como na realização dos registos inerentes a estes procedimentos, em suporte de papel e em diferentes plataformas informáticas. Observamos também a devolução de embalagens vazias (ou não) de ME e respetivo armazenamento [Laura, Joana, Tomás].

Na UEC, tivemos ainda oportunidade de assistir a visitas de qualificação [Laura], de iniciação e de monitorização [Laura, Joana, Tomás]. Após as visitas de iniciação, auxiliei na elaboração de procedimentos internos de trabalho, e de uma OP e rótulos de um ME a ser preparado na UFO [Laura].

Realizamos ainda uma formação online em BPC (“ICH Good Clinical Practice E6(R2)”), cujos certificados, emitidos pela Global Health Training Centre, incluímos no Anexo 6 [Laura, Joana, Tomás].

Parte II – Projetos Desenvolvidos

1. Análise de um caso clínico

1.1. Introdução

Tal como nos foi indicado no início do estágio, após a nossa passagem pelas unidades dos SF, foi-nos solicitado a análise e apresentação de um caso clínico verídico. Os slides da apresentação em PowerPoint encontram-se no Anexo 7.

Este caso clínico relatava a ida de uma mulher de 24 anos, grávida de 18 semanas, às Urgências, com um angioedema (AE) da face sem exantema associado e sem dificuldades respiratórias ou dores abdominais. A doente mencionou que estes episódios de AE das mãos e dos pés lhe surgiram desde o início da gravidez (a segunda); mencionou, também, que o mesmo lhe acontecera na sua primeira gravidez, há dois anos; acrescentou que os primeiros episódios de AE da face e extremidades, que se foram tornando recorrentes, resolveram-se após interrupção do contraceptivo oral (0,02 mg de etinilestradiol + 0,075 mg de gestodeno). Não tinha conhecimento de casos de AE na família.

Em 2013 fez um doseamento do inibidor de C1, tendo os resultados revelado uma quantidade normal da proteína, embora não tenha sido feito um estudo funcional da mesma. A doente foi, então, diagnosticada com angioedema hereditário (AEH) com inibidor de C1 normal.

1.2. Angioedema hereditário

1.2.1. Sintomatologia, Classificação e Epidemiologia

O AE caracteriza-se por um edema que ocorre normalmente nas zonas da face, boca, laringe, mãos, pés e trato intestinal, tendo como principais complicações a constrição das vias respiratórias, que pode provocar dificuldades respiratórias, e fortes dores abdominais. Este fenómeno é consequência de um aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e consequente extravasamento do líquido intravascular para tecidos subcutâneos e submucosas.⁽³⁰⁾

O AE pode advir da produção de mediadores de mastócitos e basófilos ou da produção de bradicinina; o AE relacionado com a bradicinina pode ser do tipo adquirido ou hereditário (AEH); o AEH divide-se em AEH de inibidor de C1 deficiente (AEH-C1INIB) e AEH com inibidor de C1 normal (AEH-nl-C1INIB); por sua vez, o AEH-C1INIB subdivide-se em tipo I - deficiência quantitativa - e tipo II - deficiência qualitativa do inibidor.⁽³¹⁾

O AEH é uma doença rara autossómica dominante com uma prevalência entre cerca de 1 em cada 150 mil e 1 em cada 10 mil pessoas, estimando-se que em Portugal afete 300 a 400 indivíduos. O tipo I é o mais predominante (85%), seguido do tipo II (15%). A prevalência do AEH-nl-C1INIB não é conhecida, mas ocorre primariamente em mulheres.⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾

1.2.2. Etiologia e Fisiopatologia

No que toca à etiologia, o AEH-C1INIB provém de mutações no gene *SERPING1* (que codifica para o inibidor de C1), das quais cerca de 20% a 25% são mutações de novo. Por outro lado, o AEH-nl-C1INIB está relacionado com mutações em vários genes, como os genes *F12* (codifica para o fator XII), *PLG* (plasminogénio), entre outros, sendo a mutação no gene *F12* o mais prevalente (20%).⁽³¹⁾⁽³⁴⁾

O inibidor de C1 é uma proteína com capacidade de regular os níveis de precursores da bradicinina, como o fator XIIa e a calicreína, intervenientes no sistema calicreína-cinina. Quando a proteína é escassa - tipo I - ou ineficaz - tipo II -, este controlo não é assegurado, resultando no aumento dos níveis da bradicinina, a qual se liga aos recetores B2 da bradicinina, permitindo o aumento da permeabilidade vascular e consequente AE.⁽³¹⁾

O mecanismo fisiopatológico do AEH-nl-C1INIB depende do tipo de mutação que o causa e nem todos os mecanismos foram discriminados. No caso da mutação no gene *F12*, por exemplo, teoriza-se que haja uma maior suscetibilidade para a ativação do sistema de ativação de contacto que, entre outros efeitos, ativa o sistema calicreína-cinina, resultando no aumento dos níveis de bradicinina.⁽³¹⁾

1.2.3. Fatores de risco

Há vários fatores que podem despoletar crises de AEH. São principais fatores de risco os traumatismos provocados por procedimentos médicos, em especial os dentários, e a toma de estrogénios exógenos, como anticoncecionais orais e terapia de substituição hormonal. Outros fatores incluem *stress*, fadiga, infeções por *Helicobacter pylori*, entre outros.⁽³⁴⁾ A gravidez também é um fator de risco, dado que, durante a gravidez, os níveis de inibidor de C1 estão reduzidos; está associada a uma elevação do fator XII, pré-calicreína, calicreína e cininogénio de alto peso molecular em mulheres com elevados níveis de estrogénios, como é normal nas grávidas.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

1.2.4. Tratamento e Profilaxia

O tratamento de crises agudas (“on-demand”) é fulcral para evitar complicações da doença, que podem levar a dores abdominais intensas, asfixia e, possivelmente, à morte. O arsenal terapêutico engloba a administração de concentrados de inibidor de C1 (derivado do plasma - Berinert® e Cinryze® -, ou fórmula recombinante, de momento não comercializada em Portugal - Ruconest®) e antagonistas dos recetores B2 da bradicinina - icatibant (Firazyr®). De salientar que a administração de anti-histamínicos ou corticosteroides não acarreta qualquer benefício.⁽³¹⁾⁽³⁴⁾

A profilaxia pode ser dividida em profilaxia de longa duração (PLD) e de curta duração (PCD). O objetivo da PLD é reduzir o número e a gravidade das crises na sua generalidade. As opções terapêuticas incluem os concentrados de inibidor de C1, androgénios (contraindicado na grávida), antifibrinolíticos e lanadelumab (Takhzyro®). Por outro lado, a

PCD destina-se a eventos pontuais cuja probabilidade de desencadear uma crise é elevada, como os procedimentos médicos no trato respiratório (e.g. cirurgia oral, broncoscopia). São opções os concentrados de inibidor de C1.⁽³¹⁾⁽³⁴⁾

1.3. Conclusão

Foi prescrito à doente, nos casos de crise aguda, a administração de concentrado de inibidor de C1 (Berinert®) numa dose de 20 UI/kg, por via endovenosa, com uma velocidade de perfusão de 1 mL/min. Este foi também indicado para profilaxia de crise nos casos de procedimentos invasivos e para o parto. Dependendo da evolução da doença durante o resto da gravidez, poderá ser também equacionada a indicação de profilaxia de longa duração.

A decisão de administrar um concentrado de inibidor de C1 para eventuais crises agudas nesta doente não nos pareceu, inicialmente, a melhor opção: tendo sido a doente diagnosticada com AEH-nl-C1INIB, seria expectável que soluções que visam suprir as deficiências qualitativas ou quantitativas de inibidor de C1 não fossem eficazes. Porém, após uma pesquisa mais aprofundada, deparamo-nos com um estudo coorte que investigou o uso do Berinert® em indivíduos com AEH-nl-C1INIB, o qual revelou que, em 38 doentes com crises agudas, o fármaco foi eficaz para 34.⁽³⁶⁾ Para esta doente, a terapêutica adotada revelou-se efetiva.

Por fim, é de referir que a revisão bibliográfica efetuada é demonstrativa de como o conhecimento sobre esta patologia, principalmente sobre o AEH-nl-C1INIB, ainda é diminuto.

Considerações Finais

Este estágio permitiu-nos adquirir uma visão holística, embora resumida, sobre as várias vertentes da atividade do farmacêutico em farmácia hospitalar. De facto, quando as potencialidades dos farmacêuticos são devidamente aproveitadas, é possível garantir o uso responsável dos medicamentos e salvaguardar a sua qualidade, segurança e eficácia, o que ultimamente se reflete em melhorias para a saúde dos doentes e na redução de custos para o Estado.

Fazemos um balanço positivo deste estágio, pois este permitiu-nos experimentar uma área cujo contacto é reduzido durante o MICF, ao mesmo tempo que nos fez valorizar ainda mais a nossa profissão.

Referências

- 1) Instituição - Apresentação. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>.
- 2) Serviços Farmacêuticos. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos>.
- 3) Acreditação. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0E0A0A0A/acreditacao>.
- 4) Certificação ISO. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0E0A0A0B/certificacao-iso>.
- 5) Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Diário da República 129, I série B, de 02 de Junho de 2004. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2004/06/129b00/34413445.pdf>.
- 6) Magalhães, A. (2020). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.086/3: Fracionamento de Medicamentos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 7) Magalhães, A. (2021). Matriz de Processo IM.GQ.GER.043/8: Gestão da Produção Não Estéreis, Fracionamento e Reembalagem de Medicamentos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.
- 8) Portaria n.º 42/92, de 23 de janeiro, Diário da República 19, I série B de 23 de janeiro de 1992. [Online]. [Citado 07 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067108/portaria_42_92.pdf.
- 9) Caldeira, A. (2017). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.047/3: Gestão do Fardamento. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 10) Pereira-da-Silva, Luís., et al., (2019). Guidelines for Neonatal Parenteral Nutrition: 2019 Update by the Portuguese Neonatal Society. Part I. General Aspects, Energy, and Macronutrients. Portuguese Journal of Pediatrics. 50:209-19. [Online]. [Citado 07 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://pjp.spp.pt/article/view/15981/14508>.
- 11) Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Nutrição Artificial. [Online]. [Citado 07 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_nutricao_artificial_10899468435b8ff97899d4e.pdf?fbclid=IwAR18NYZMpm3RNADBporqR_T9299WQOYSXz47cojg2U0T9decG0shqpjz-gl.
- 12) Caldeira, A., Santos, B. (2019). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.038/4: Controlo Microbiológico das bolsas de NP. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 13) Caldeira, A. (2018). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.045/5; Preparação da Nutrição Parentérica. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 14) Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. Infarmed. 2005. [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.

- 15) Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo D: Distribuição. 2019. [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_d_manual_de_boas_praticas_d_e_farmacia_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf.
- 16) Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho, Diário da República, 2.ª série, n.º 148, de 2 de Agosto de 2010. [Online]. [Citado 1 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-D_Desp_12455_2010.pdf.
- 17) Boletim do cim - CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO: Medicamentos Derivados Do Plasma Humano. 2013. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_2601856985a12ebd888db2.pdf.
- 18) Soares, C. (2017). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.029/2: Validação e Monitorização da Prescrição de Citotóxicos para Preparação em Câmara de Biossegurança. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 19) Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013. [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf.
- 20) Soares, C. Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.080/3: Fardamento e Equipamento de Proteção Individual a utilizar na Manipulação de Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 21) Magalhães, A. (2019). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.027/5: Manipulação de Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 22) Oliveira, A. (2018). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.026/3: Gestão do armazém avançado do sector de produção dos Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 23) Soares, C. (2017). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.028/2: Regras de Transporte de Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 24) Soares, C. (2019). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.128: Formação dos Elementos da Unidade de Farmácia Oncológica. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 25) SHPA Standards of Practice for transportation of Cytotoxic Drugs from Pharmacy Departments. J Pharm Pract Res. 2007 Aug;37(3):234-5.
- 26) Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, Diário da República, Série I, n.º 75, 2014, 2450-2465. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2014/04/07500/0245002465.pdf>.
- 27) Lei n.º 73/2015, de 27 de julho, Diário da República, Série I, n.º 144, 2015, 5027-5028. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/07/14400/0502705028.pdf>.

- 28) European Medicines Agency. 2016. Guideline for good clinical practice E6(R2) – Step 5. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.
- 29) Almeida, T. (2010). Implementação e atividade de uma unidade de ensaios clínicos nos Serviços Farmacêuticos de um Hospital Central Universitário. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 30) Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S18-S21. doi: 10.2500/aap.2020.41.200065. PMID: 33109320.
- 31) Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Zuraw BL, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898710.
- 32) Cadinha S, Graça Castel-Branco M, Malheiro D, Lopes I. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário. *Rev Port Imunoalergologia.* 2005;13(4):377-393.
- 33) “Especialistas alertam para diagnóstico correto de doença que se pode confundir com alergias” - Declarações de Manuel Branco Ferreira, presidente da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), à Agência de Notícias de Portugal (Lusa). [Online]. [Citado 25 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.lusa.pt/article/34584655>.
- 34) Maurer M, Magerl M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018 Aug;73(8):1575-1596. doi: 10.1111/all.13384. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29318628.
- 35) Geng B, Riedl MA. HAE update: special considerations in the female patient with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Jan-Feb;34(1):13-8. doi: 10.2500/aap.2013.34.3635. PMID: 23406930.
- 36) Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, Floccard B, Martin L, Blanchard-Delaunay C, Launay D, Fain O. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort. *Eur J Dermatol.* 2017 Apr 1;27(2):155-159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948. PMID: 28251901.

Anexos

Anexo 1. Formulação de Diazepam a 0,04%.

Suspensão oral de Diazepam a 0,04% (0,4 mg/ml)						
Quantidade a preparar 100 ml						
	Matérias primas	Quantidade (para 100 ml)	Lote	Prazo de validade	Quem preparou	Supervisor
SA	Diazepam (comprimidos de 10 mg)	4 cps				
Agente suspensor	Metilcelulose 1%	40 ml				
Agente suspensor/solvente	Propilenoglicol	20 ml				
Agente conservante	Polissorbato	10 ml				
Veículo	Xarope comum	30 ml				
Preparação						
1 Triturar os 4 comprimidos de Diazepam em almofariz de porcelana						
2 Adicionar o propilenoglicol ao almofariz						
3 Adicionar cerca de 15 ml de xarope ao almofariz						
4 Transferir a suspensão para proveta rolhada						
5 Lavar o almofariz com metilcelulose 1%						
6 Completar o volume com Metilcelulose						
7. Verificar pH da suspensão (pH = 5)						
Verificação						
Cor (incolor)						
Aspeto (homogéneo)						
Odor (inodoro)						
pH (pH=5)						
Quantidade (100 ml)						
Velocidade de sedimentação das partículas						
Tamanho das partículas						
Densidade relativa						
Potencial zeta						
Prazo de utilização: Até 30 dias após a data de produção						
Data: 20/09/2021			Supervisor:			

Anexo 2. Formulação de Atenolol 2 mg/mL.

Proposta de Formulação de Atenolol 2 mg/mL

Informação sobre a SA: O atenolol é um fármaco de atividade anti-hipertensora, bloqueador seletivo dos recetores β_1 -adrenérgicos. Apresenta cardiosseletividade e não tem atividade simpaticomimética intrínseca. Para além do tratamento da hipertensão arterial, está também indicado no tratamento da angina de peito, no controlo das arritmias cardíacas, e no enfarte do miocárdio (intervenção precoce na fase aguda e profilaxia a longo prazo após o enfarte).¹

Solubilidade do atenolol em água (a 25°C): 13,3 mg/mL²

Forma farmacêutica: Os fatores preponderantes para o tipo de suspensão líquida são a solubilidade da substância ativa (SA) e a concentração pretendida. Sendo o atenolol praticamente insolúvel em água, a formulação com as características pretendidas será uma suspensão.

Uma suspensão é uma forma farmacêutica líquida, para administração oral/tópica, sendo um sistema heterogéneo de duas fases, em que a fase externa é líquida ou semissólida e a fase interna é constituída por partículas sólidas insolúveis no excipiente utilizado.

Origem da SA: Comprimidos revestidos de atenolol 50 mg (Tenormin Mite®), cujos excipientes são:²

- Carbonato de magnésio pesado (solubilidade = 0,1 mg/mL);
- Amido de milho;
- Laurilsulfato de sódio;
- Gelatina;
- Estearato de magnésio (insolúvel em água);
- Metil-hidroxipropilcelulose (os derivados da celulose atuam como agentes suspensores e viscosificantes, intumescendo em contacto com a água e originando soluções de maior consistência);
- Glicerina (edulcorante, viscosificante, conservante);
- Dióxido de titânio (E171, corante branco).

Proposta de formulação para a preparação de 100 mL de suspensão de atenolol 2 mg/mL:³

Atenolol 200 mg (4 comprimidos)
 Glicerina 4 mL
 Xarope comum q.b.p. 100 mL

Na formulação proposta, o atenolol é a substância ativa, de ação anti-hipertensora. A glicerina tem função de edulcorante, viscosificante e conservante. O xarope comum constitui o veículo da suspensão, ao qual se podem adicionar aromatizantes, o que pode ser útil em populações pediátricas.

Sugestão de procedimento:³

1. Verificar as condições de limpeza dos materiais a utilizar.
2. Em almofariz de porcelana, triturar os 4 comprimidos de atenolol até se obter um pó fino.
2. Adicionar a glicerina ao pó obtido, misturando até formar uma pasta.
3. Gradualmente, adicionar uma fração do xarope comum até que se forme um líquido.
4. Transferir para proveta rolhada de 100 mL.
5. Lavar o almofariz com o xarope e adicionar à proveta, até perfazer 100 mL.
6. Transferir para o recipiente final e rotular.
7. Lavar todo o material utilizado.

Prazo de validade: 14 dias^{3,4}

Referências bibliográficas:

- 1) AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. (2017). Resumo Das Características Do Medicamento - Tenormin Mite, 50 mg, comprimidos revestidos por película.
- 2) Atenolol. National Center for Biotechnology Information (2021) PubChem. [Online]. [Consultado a 28 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atenolol>
- 3) Atenolol Oral Suspension 2 mg/mL. Alberta Health Services. [Online]. [Consultado a 28 de setembro de 2021]. Disponível em: http://inphonet.albertahealthservices.ca/pharmacy/ahs_recipes/viewrecipe.asp?id=36
- 4) Patel, D., Doshi, D.H., & Desai, A. (1997). Short-term stability of atenolol in oral liquid formulations. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 1: 437-439.

Anexo 3. Folheto informativo Diazepam a 0,04%.

OUTRAS INFORMAÇÕES

Na gravidez deve evitar-se o uso de benzodiazepinas a menos que não haja uma alternativa mais segura. A administração deste tipo de fármaco pode causar hipotensão, hipotermia e insuficiência respiratória no recém-nascido.

O Diazepam passa para o leite, pelo que **não deve ser tomado pela lactante durante o período de amamentação.**



Os efeitos do Diazepam como sedação, amnésia, dificuldades de concentração e alteração da função muscular podem **afetar negativamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.**



Em caso de intoxicação grave, ou para obter esclarecimentos, contacte o CIAV - Centro de Informação Antivenenos - INEM



Bibliografia: RCM Diazepam 10 mg (comprimidos), nome comercial: Diazepam Aristo, Aristo Pharma Iberia, SL, 2021.

Suspensão oral de Diazepam a 0,04%

FOLHETO INFORMATIVO

O que é este medicamento e para que é utilizado

Como tomar

Quais as contraindicações

Advertências e precauções e utilização

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Recomendações de conservação



O que é este medicamento e para que é utilizado

Esta formulação é um **medicamento manipulado, sujeito a receita médica, para administração oral**, cuja substância ativa é o Diazepam, uma benzodiazepina. Esta substância está indicada no alívio sintomático da ansiedade, tensão ou outras complicações associadas com a ansiedade. Apresenta relevância terapêutica no alívio do espasmo muscular reflexo devido a trauma, e no tratamento da espasticidade devido a lesão na coluna vertebral. Pode também ser utilizado como adjuvante no tratamento da ansiedade ou excitação associada a desordens psiquiátricas (por ex. alterações do comportamento ou esquizofrenia) ou se a ansiedade for a base de uma desordem funcional.

Como tomar

A dose deve ser individualizada devendo por isso seguir as recomendações do seu médico ou farmacêutico assistente. O tratamento deve ser o mais curto possível, começando-se com a dose mínima recomendada, nunca se ultrapassando a dose máxima aconselhada. Ao fim de 4 semanas deve avaliar junto do médico a necessidade de continuar com o tratamento. Na população adulta a dose diária terapêutica inicial pode variar entre 5 e 10 mg, podendo a dose diária habitual ser de 20 mg. Nas crianças, a dose de diazepam diária recomendada é de 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal. Esta população não deve fazer uso de benzodiazepinas sem uma avaliação cuidadosa da necessidade. Por se tratar de uma suspensão. **Agitar antes da sua utilização.**

Quais as contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou antecedentes de hipersensibilidade às benzodiazepinas, insuficiência respiratória e hepática grave. Está também contraindicada a toma de Diazepam a quem padece de miastenia gravis e síndrome de apneia do sono. Se tem alguma das situações anteriores, avise o seu médico.

Advertências e precauções de utilização

O uso repetido ao longo de poucas semanas pode levar a fenómenos de **tolerância** com diminuição do efeito hipnótico do fármaco. Também pode levar a **dependência física e psíquica**. Aquando da descontinuação do medicamento, os sintomas que levaram ao tratamento com Diazepam regressam, mas de forma mais intensa, podendo ser acompanhado de outros sintomas como alterações de humor, ansiedade e inquietação. Em crianças e idosos pode surgir Inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e, nestes casos, o tratamento deve ser interrompido. Os **efeitos indesejáveis** mais frequentes são **fadiga, sonolência e fraqueza muscular**, que ocorrem sobretudo no início do tratamento e desaparecem com a continuação da toma.



Interações medicamentosas e outras formas de interação



Não deve ser consumido álcool durante o tratamento com Diazepam devido à inibição adicional do SNC e sedação aumentada. O uso concomitante de Diazepam e outros fármacos como Fenobarbital, Clozapina, Teofilina, e relaxantes musculares não é recomendado.



Recomendações de conservação: A suspensão oral de Diazepam a 0,04% deve ser **armazenada ao abrigo da luz, no frigorífico, longe do alcance das crianças.**

Prazo de utilização: 30 dias após a data de produção.

Anexo 4. Informação compilada por farmacêuticos do CHUPorto sobre a legislação aplicável na dispensa de medicamentos em Ambulatório Hospitalar.

Patologia Especial	Legislação Aplicável	Medicamentos	Medicamentos com autorização diversa
<u>Acromegália</u>	Despacho nº3837/2005, de 27/01 Retificação nº652/2005, de 06/04	Octreótido, Lanreótido, Pegvisomant	
<u>Antiepilético e</u> <u>Anticonvulsivante</u>	Circular Informativa nº10/93 de 22/03/1993 da DGS	Etossuximida	
<u>Artrite Idiopática Juvenil</u> <u>Poliarticular,</u> <u>Artrite Psoriática,</u> <u>Artrite Reumatóide,</u> <u>Espondilite Anquilosante,</u> <u>Psoríase em placas</u>	Portaria nº48/2016, 22 de março Portaria nº198/2016, 20 de julho	Adalimumab, Anacinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab (Psoríase), Ustecinumab	
<u>Deficiência da Hormona de</u> <u>Crescimento na Criança,</u> <u>Síndrome De Turner,</u> <u>Perturbações do</u> <u>Crescimento,</u>	Despacho nº12 455/2010, de 22/07	Somatropina	Mecassermina

<u>Síndrome de Prader-Willi, Terapêutica de substituição em adultos</u>			
<u>Doença de Crohn (DC), Colite Ulcerosa (CU)</u>	Despacho nº 9 767/2014, de 21 de julho	Adalimumab (DC+CU), Infliximab (DC+CU), Golimumab (CU)	
<u>Esclerose Lateral Amiotrófica</u>	Despacho nº8 599/2009, de 19 de março, alterado pelo Despacho nº14 094/2012, de 16/10	Riluzol	
<u>Esclerose Múltipla</u>	Despacho nº1 1728/2004, de 17 de maio, alterado pelos Despachos nº5775/2005, de 18/02, nº10303/2009, de 13/04, nº12456/2010, de 22/07, nº13654/2012, de 12/10 e nº7468/2015, de 07/07	Acetato de glatirâmero, Interferão beta-1a, Interferão beta-1b, Peginterferão beta-1a	Ciclofosfamida, Fampridina, Fingolimod, Fumarato de dimetilo, Metilprednisolona, Mitoxantrona, Natalizumab, Teriflunomida
<u>Fibrose Quística</u>	Despacho nº24/89, de 2 de fevereiro	Todos os medicamentos necessários ao tratamento	

<u>HCV</u>	Portaria nº158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria nº114-A/2015, de 17/02, Portaria nº216-A/2015, de 14/04 e pela Portaria nº146-B/2016, de 12 de maio	Boceprevir, Dasabuvir, Ledipasvir+Sofusbuvir, Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir, Peginterferão alfa 2-a, Peginterferão alfa 2-b, Ribavirina, Sofosbuvir	
<u>Hiperfenilalaninemia (HFA) em doentes com Fenilcetonúria (PKU) em doentes com deficiência em Tetrahydrobiopterina (BH4)</u>	Despacho nº1 261/2014, de 14 de janeiro	Sapropterina	
<u>HIV</u>	Despacho nº6 716/2012; Despacho nº13 447-B/2015	Todos os anti-retrovíricos	Atovaquona

<u>IRC e Transplantados Renais</u>	Despacho nº3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho nº11 619/2003, de 22/05, Despacho nº14 916/2004, de 02/07, Retificação nº1 858/2004, de 07/09, Despacho nº25 909/2006, de 30/11, Despacho nº10 053/2007	Aparelhos Cardiovascular: Anti-hipertensores; Depressores da atividade adrenérgica: Bloqueadores alfa, Bloqueadores beta (Selectivos cardíacos, Não seletivos cardíacos, Bloqueadores beta e alfa), Agonistas alfa 2 centrais; Bloqueadores da entrada de cálcio; Inibidores da Enzima de conversão da angiotensina Sangue: antianémicos; Ácido Fólico, Sulfato Ferroso Aparelho digestivo: antiácidos: Hidróxido de alumínio; Fosfato de alumínio gel; Hormonas-Corticosteróides: Prednisolona; Nutrição-Vitaminas e sais minerais Aparelho locomotor: Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio: Complexo B, Carbonato de Cálcio, Carbonato de lantânio, Calcitriol, Alfacalcidol, Paricalcitol Corretivos da volémia e das alterações eletrolíticas: resina permutadora de catiões-fase cálcica, Sevelamer	Acetato de Cálcio, Cinacalcet, Minoxidil, Valganciclovir
---	--	--	---

<u>IRC</u> <u>(medicamentos contendo ferro para a administração endovenosa e epoetinas)</u>	Despacho nº10/96, de 16/05; Despacho nº9 825/98, 13/05 alterado pelo Despacho nº6 370/2002, de 07/03, Despacho nº22 569/2008, de 22/08, Despacho nº29 793/2008, de 11/11 e Despacho nº5 821/2001, de 4 de abril	Ferro endovenoso; Darbepoetina alfa; Epoetina alfa; Epoetina beta; Epoetina teta; Epoetina zeta; Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta	
<u>Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR)</u>	Despacho nº4 521/2001, de 31 de janeiro	Todos os medicamentos necessários ao tratamento dos doentes registados no Centro de Estudos de Paramiloidose	Tafamidis (Centro de Referência) Fludrocortisona
<u>Portadores de Paraplegias Espásticas Familiares e de Ataxias Cerebelosas Hereditárias</u>	Despacho nº19 972/99, de 20 de setembro	Antiespásticos, Antidepressivos, Indutores do sono, Vitaminas	

<u>Profilaxia Rejeição Aguda do</u> <u>Transplante Hepático</u>	Despacho nº6 818/2004 de 10/03 alterado pelo Despacho nº3 069/2005, de 24/01, Despacho nº15 827/2006, de 23/06, Despacho nº19 964/2008, de 15/07, Despacho nº8 598/2009, de 26/03, Despacho nº14 122/2009, de 12/06, Despacho nº19 697/2009 de 21/08, Despacho nº5 727/2010, de 23/03, Despacho nº5 823/2011, de 25/03, Despacho nº772/2012, de 12/01, Declaração de retificação nº347/2012, de 03/02 e Despacho nº8 345/2012, de 12/06	Micofenolato de mofetil, Tacrolímus	Ácido micofenólico
--	--	--	---------------------------

<u>Profilaxia Rejeição Aguda do Transplante Renal</u>	Despacho nº6 818/2004 de 10/03 alterado pelo Despacho nº3 069/2005, de 24/01, Despacho nº15 827/2006, de 23/06, Despacho nº19 964/2008, de 15/07, Despacho nº8 598/2009, de 26/03, Despacho nº14 122/2009, de 12/06, Despacho nº19 697/2009 de 21/08, Despacho nº5 727/2010, de 23/03, Despacho nº5 823/2011, de 25/03, Despacho nº772/2012, de 12/01, Declaração de retificação nº347/2012, de 03/02 e Despacho nº8 345/2012, de 12/06	Micofenolato de Mofetil, Everolímus, Ácido micofenólico, Sirolímus, Tacrolímus	
--	--	---	--

<u>Oncologia</u>	Portaria nº195-D/2015, de 30 de junho	Antineoplásicos e Imunomoduladores	Carboximaltose férica, Cianocobalamina, Eltrombopag, Epoetina, Folinato de cálcio, Nandrolona, Ondansetron
<u>Síndrome de Lennox-Gastaut</u>	Despacho nº13 622/99, de 26 de maio	Felbamato	
<u>Tuberculose</u>	Portaria nº195-D/2015, 30 de junho	Antituberculosos	Piridoxina

Anexo 5. Folheto informativo sobre a UFO para distribuição pelos doentes.

Como manusear os medicamentos



1º lavar as mãos antes e depois da manipulação dos medicamentos



2º Retirar os comprimidos ou cápsulas do seu recipiente imediatamente antes da administração



3º Os comprimidos ou cápsulas devem ser ingeridos inteiros, com um copo de água, sem mastigar nem dissolver na boca.



IMPORTANTE

Não falte às consultas! Caso se tenha esquecido do dia do tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico para marcar nova consulta assim que possível

Fale sobre os seus sintomas com o seu médico ou farmacêutico. Eles podem ajudar a esclarecer as suas dúvidas

Tenha sempre consigo o Cartão de Alerta que identifica qual o tratamento de Imuno-Oncologia que está a fazer.



Centro Hospitalar
Universitário do Porto

Como será o seu dia no hospital de dia



Quando chega ao hospital...



1º Fazer análises sanguíneas de rotina*



2º Avaliação dos resultados



3º Validação da prescrição com preparação e dispensa do medicamento pela Unidade de Farmácia Oncológica



4º Administração do tratamento instituído

*Além das análises, pode ser necessário a realização de outros exames complementares que auxiliam o médico na verificação da sua evolução durante o tratamento.

Deve estar atento se...

Olhos

- Alteração da visão
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos
- Olhos secos

Pele e cabelo

- Comichão
- Hemorragias ou formação de nódulos negros
- Aumento da sudorese
- Perda de cabelo

Garganta e Peito

- Tosse e falta de ar
- Voz mais grave
- Aumento do batimento cardíaco

Boca e Cabeça

- Mais fome ou sede que o habitual
- Boca seca
- Tonturas ou desmaios
- Dor de cabeça persistente ou não habitual

Estômago e Intestinos

- Náuseas e vômitos
- Obstipação e/ou diarreia
- Fezes negras, com sangue ou muco

Músculos e nervos

- Dor muscular ou fraqueza
- Inflamação temporária que provoca paralisia nos braços e pernas

Rins

- Urina escura
- Necessidade de urinar com mais frequência

Geral

- Cansaço
- Sensação de frio
- Febre
- Aumento ou perda de peso
- Ansiedade ou irritabilidade

- Quanto mais cedo identificar um sintoma como possível efeito adverso, mais cedo poderá ser tratado

- Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha algum sintoma que o incomode e seja persistente

Recomendações para lidar melhor com os efeitos secundários

Diarreia

- Beba muita água ou outros líquidos claros
- Escolha alimentos leves como arroz, bananas, pão branco, peixe, frango e peru sem pele. Evite café, álcool, laticínios, sumo de laranja, alimentos ricos em gordura ou condimentados
- Manter uma higiene cuidada, particularmente na área retal, com água morna, após cada dejeção diarreica, lavando as mãos regularmente.

Náuseas e vômitos

- Use desodorizantes e sabonetes sem perfume
- Evite alimentos fritos ou ácidos; optando por refeições ricas em carne, peixe, nozes, massas ou cereais, fazendo várias refeições leves ao longo do dia.

Diminuição do número de glóbulos brancos

- Mantenha uma higiene cuidada, lavando e desinfetando as mãos regularmente;
- Evite multidões e pessoas com doenças contagiosas
- Use sabonetes, shampoo e gel de banho suaves para proteger a pele.

Anexo 6. Certificados de treino em BPC (“ICH Good Clinical Practice E6(R2)”), emitidos pela Global Health Training Centre.



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

LAURA SOFIA FERNANDES CARVALHO

has completed the e-learning course

ICH BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6 (R2)

with a score of

100%

on

30/10/2021

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.






Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number de62a644-9b91-4e0d-b84e-cdcb016ff63 Version number 1



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

JOANA COSTA

has completed the e-learning course

ICH BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6 (R2)

with a score of

100%

on

18/10/2021

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.






Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number ad8c8421-2a30-444e-b1ce-fcb5a3cae181 Version number 0



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

TOMÁS OLIVEIRA

has completed the e-learning course

ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)

with a score of

100%

on

01/11/2021

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.






Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number 258a3a79-e8b5-4091-9d52-111086b0163a Version number 1

Anexo 7. Apresentação em formato PowerPoint de um caso clínico verídico sobre o Angioedema Hereditário.

Caso Clínico

Angioedema hereditário

Apresentação realizada no âmbito do Estágio Curricular no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto)

Joana Costa | Laura Carvalho | Tomás Oliveira - Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

outubro de 2021

Apresentação do Caso

PERFIL

- Mulher
- 24 anos
- Grávida de 18 semanas (2ª gravidez)

MOTIVO DA URGÊNCIA

- Angioedema da face sem exantema associado

OUTRAS PATOLOGIAS

- Doença de Behçet
- Possível Síndrome hiper-IgM

MEDICAÇÃO HABITUAL

- Colchicina (alt Imuran)
- Ácido acetilsalicílico 150 mg
- Heparina de baixo peso molecular
- Vitaminas

OUTRAS INFORMAÇÕES

- Desde o início da 2ª gravidez tem tido episódios de angioedema das mãos e dos pés.
- Recidiva durante a 1ª gravidez, há 2 anos.
- Os primeiros episódios de angioedema da face e extremidades, que se foram tornando recorrentes, resolveram-se após interrupção do contraceptivo oral (0,02 mg de etinilestradiol + 0,075 mg de gestodeno).
- Angioedema sem histórico familiar.

DIAGNÓSTICO SUSPEITO:

Angioedema Hereditário com C1 inibidor normal

2

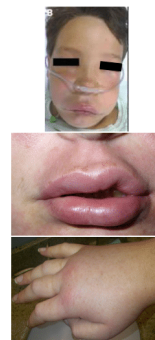
Angioedema: Sintomatologia

O angioedema (AE) caracteriza-se por um inchaço que resulta de um **aumento da vasodilatação** e consequente **aumento da permeabilidade vascular**, levando este fenómeno à saída dos fluidos para os interstícios subcutâneos e das submucosas.

O extravasamento dos fluidos para o exterior é a causa do edema característico desta patologia, e pode ocorrer nas mãos, pés, lábios, língua, pálpebras, trato gastrointestinal, vias respiratórias e órgãos genitais.

Este processo é muitas vezes autolimitado mas **pode tornar-se fatal**, sobretudo quando ocorre obstrução das vias aéreas, por haver **edema a nível da glote**, ocorrendo asfixia.

Além do inchaço, **outros sintomas** podem estar presentes no AE, como: **prurido, náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade em respirar ou em engolir**.



3

Angioedema: Classificação

O AE recorrente não alérgico pode ser classificado em 5 tipos:

- **angioedema hereditário (AEH)**
- angioedema adquirido (tipos I e II)
- angioedema por inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)
- urticária relacionada com angioedema
- angioedema idiopático

4

Angioedema Hereditário: Generalidades

O **AEH** é uma doença autossómica dominante rara, que se caracteriza por edema doloroso a nível cutâneo, membranas mucosas, trato gastrointestinal e vias aéreas, apresentando como fundo fisiopatológico sobretudo a **produção excessiva de bradicinina**. Este aumento de bradicinina leva a um aumento da permeabilidade vascular, resultando em edema.

O primeiro caso de angioedema de transmissão hereditária foi descrito por Osler em 1888.

Além do AEH tipo I e II, **em 2000 foi descoberto um terceiro tipo, caracterizado pela expressão e função normais do C1-inibidor**.

Estes episódios podem ocorrer espontaneamente ou em resposta a certos estímulos como:

- trauma cirúrgico; - procedimentos dentários; - ansiedade; - medicamentos e alimentos; - infecção por *Helicobacter pylori*; - exposição ao frio.

5

Angioedema Hereditário: Epidemiologia

- Estima-se que a prevalência do AEH de tipo I e II seja de 1 em cada 50 mil pessoas
- 20 a 25% das mutações (gene SERPING1) ocorrem em doentes sem história familiar de angioedema
- O tipo I é o mais comum, ocorrendo em 85% dos casos diagnosticados com AEH e o tipo II apenas em 15%
- O **AEH-nl-C1INH** é **muito raro**. Em Portugal são conhecidas apenas 43 famílias

6

Angioedema Hereditário: Contexto Português



21-10-2021 07:58

Especialistas alertam para diagnóstico correto de doença que se pode confundir com alergias

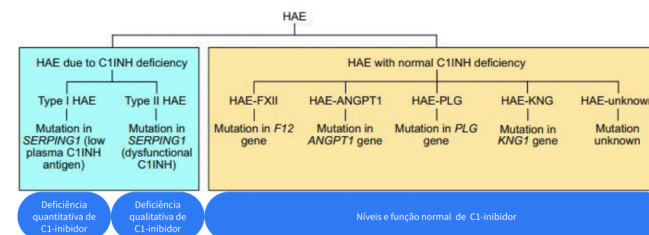
Declarações de Manuel Branco Ferreira, presidente da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), à Agência Lusa sobre o angioedema hereditário:

- afeta entre 300 a 400 pessoas em Portugal;
- é muitas vezes confundido com as alergias, porque a sintomatologia é parecida, o que faz com que as pessoas, quando se dirigem aos serviços de urgência, sejam tratadas com medicação para as alergias;
- muitas vezes, doentes demoram 15 a 20 anos desde o início das queixas até ao diagnóstico correto;
- o diagnóstico torna-se mais fácil quando há elementos da família que já têm um diagnóstico correto;
- sem medicação, há pessoas com ataques duas a três vezes por semana;
- com medicação, o número de crises reduz-se para praticamente zero vezes ao mês/ano.

7

Angioedema Hereditário: Tipo C1 inibidor normal

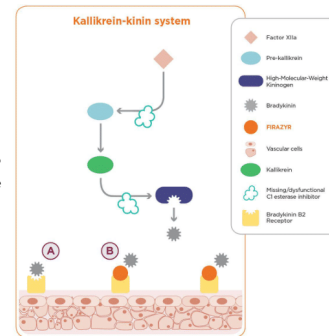
Por sua vez, o **angioedema hereditário de tipo nl-C1INH** pode ser subdividido consoante o tipo de mutação.



8

Angioedema Hereditário: Fisiopatologia

Está associada uma elevação do fator XII, pré-caliceína, caliceína e cininogénio de alto peso molecular em mulheres com elevados níveis de estrogénios.



9

Angioedema Hereditário: Grupos de risco

A prevalência do AEH é independente da raça, etnia ou género, havendo uma variabilidade individual na forma como a doença se apresenta e na consequente resposta ao tratamento.

Os dados disponíveis revelam que as **mulheres apresentam doença mais grave**, verificando-se um aumento de crises pós-puberdade, diminuição no período pós-menopausa e exacerbação com o uso de estrogénios exógenos. Estes factos sugerem assim um **papel preponderante dos estrogénios no AEH**.

O angioedema deste tipo é frequentemente dependente de estrogénios e é comumente **desencadeado pela toma de contraceptivos orais**, havendo uma ligação muito próxima entre as crises de angioedema e a gravidez.

10

Prevenção não farmacológica de crises

A prevenção de crises de angioedema pode passar pela **evicção da exposição a fatores precipitantes**.

Recomenda-se, pois:

- identificar e evitar situações de stress emocional;
- evitar traumas mecânicos, em especial intervenções médicas, cirúrgicas ou odontológicas invasivas. Se estas forem necessárias, deve recorrer-se a tratamento profilático de curta duração;
- tratar qualquer foco infeccioso, com antibiótoterapia ou cirurgia, se necessário;
- se crises maioritariamente abdominais forem recorrentes, deve-se pesquisar e eliminar *Helicobacter pylori*;
- em doentes com história de angioedema, devem-se evitar fármacos que desencadeiam ou agravam as crises, como os IECAs, estrogénios exógenos em contraceptivos orais, terapêutica hormonal de substituição (THS), e ativadores do plasminogénio.

11

Tratamento de crises agudas

- Concentrado de C1INH derivado do plasma (pdC1-INH, Berinert), IV**
A dose recomendada é de **20 UI/kg**, infundidos lentamente, não excedendo 4 mL/min. Dados limitados sobre o risco da utilização deste inibidor da C1-esterase em grávidas justificam que apenas seja utilizado durante a gravidez quando absolutamente necessário.
- Análogo recombinante de C1INH (rhC1-INH, Ruconest), IV**
Indicado para o tratamento de episódios agudos de angioedema em doentes adultos, adolescentes e crianças com AEH devido a deficiência do inibidor da C1-esterase. **Não está disponível em Portugal.**
- Ecallantide (inibidor da caliceína plasmática humana), SC**
Recomenda-se a administração de 30 mg, em 3 injeções separadas de 10 mg. Os dados disponíveis não identificaram um risco de defeitos congénitos relevantes, aborto, ou outros efeitos adversos fetais ou para a grávida. Associado a reações alérgicas e anafiláticas. **Não está disponível em Portugal.**
- Icatibant (antagonista seletivo do recetor B2 da bradicinina), SC**
A dose recomendada para adultos é uma única injeção subcutânea de 30 mg. Não existem dados clínicos sobre a exposição ao icatibant durante a gravidez, pelo que apenas deve ser utilizado se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.
- Plasma fresco congelado**
Contém C1INH, podendo ser usado para tratar crises de AEH na ausência de outras opções viáveis. A eficácia não foi estudada em ensaios randomizados, havendo relatos de agravamento sintomático após a administração.



12

Profilaxia de curta duração (PCD)

- uma **dose única de 1000 UI de concentrado de C1INH derivado do plasma IV (pdC1INH, Berinert)** pode ser administrada menos de 6 horas antes do procedimento desencadeador.
- **rhC1INH** (50 UI/kg) também foi usado com sucesso para PCD, embora haja menos dados e experiência na sua utilização. **Não está disponível em Portugal.**
- um ciclo de **androgénios atenuados** (400-600 mg/dia de danazol) pode ser iniciado 5 a 7 dias antes do evento desencadeador, e continuado por 2 a 5 dias após o procedimento. **Os androgénios estão contraindicados durante a gravidez e amamentação.**
- **plasma fresco congelado** pode ser usado caso não esteja disponível pdC1INH e não haja tempo suficiente para um ciclo de androgénios anabólicos.

PARTO

- A PCD não é considerada indicada para parto vaginal, a menos que haja fatores de risco adicionais, já que as crises não são comuns. Se o parto exigir vácuo ou fórceps, recomenda-se uma dose de **pdC1INH**.
- A administração de **pdC1INH** como profilaxia pré-procedimento é recomendada antes do parto quando os sintomas têm recorrido com frequência durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Se for necessário um parto de cesariana em doentes com AEH, uma dose pré-procedimento de **pdC1INH** deve ser administrada, e anestesia geral com intubação endotraqueal deve ser evitada se possível, pois pode produzir edema laríngeo. No período pós-puerperal, deve haver vigilância devido ao aumento do risco de uma crise de angioedema.

13

Profilaxia de longa duração (PLD)

- **Terapia hormonal** - O tratamento com contraceptivos orais contendo apenas **progestativos** demonstrou ser benéfico em mulheres com AEH-nl-C1INH. Os **androgénios atenuados** são **contraindicados durante a gravidez**, pois atravessam a placenta, podendo provocar efeitos adversos como insuficiência placentária e atraso do crescimento fetal.
- **Ácido tranexâmico** (antifibrinolítico) - Dados escassos apontam para a sua eficácia na PLD na AEH-nl-C1INH. Devido a dados insuficientes e ao facto de atravessar a placenta, **deve evitar-se ao longo da gravidez**, sendo usado apenas se o benefício esperado justificar o risco.
- **Lanadelumab** (anticorpo monoclonal inibidor da calicreína), **IV** - Atravessa a placenta no terceiro trimestre de gravidez, aumentando os efeitos potenciais sobre o feto. Os dados clínicos sobre a utilização de lanadelumab em doentes com AEH-nl-C1INH, ou em mulheres grávidas são reduzidos ou inexistentes, sendo preferível **evitar a sua utilização durante a gravidez**.
- **Concentrado de inibidor de C1 (pdC1INH, Cinryze)** (1000 UI, em intervalos de 3-4 dias), **IV** - Dados limitados sobre o risco da utilização durante a gravidez justificam que **apenas seja utilizado quando absolutamente necessário**, embora não sejam de esperar efeitos adversos no desenvolvimento fetal.

14

Tratamento e Profilaxia durante a Gravidez

Apesar da escassez de estudos controlados nesta área, o **concentrado de C1INH derivado do plasma (pdC1-INH)** é considerado o único fármaco aparentemente seguro e eficaz durante a gravidez e a amamentação em doentes com AEH de tipo I e II, mas apenas deve ser utilizado quando absolutamente necessário.

Tal é válido tanto para o tratamento de crises agudas, como para a prevenção de episódios de angioedema.

- **Tratamento de episódios agudos de angioedema:** 20 UI/kg de peso corporal, infundidos lentamente, não excedendo 4 mL/min.
- **Profilaxia de episódios de angioedema antes de intervenções:** 1000 UI (IV), menos de 6 horas antes de uma intervenção clínica, dentária ou cirúrgica.
- **Profilaxia de longa duração:** 1000 UI (IV), em intervalos de 3-4 dias.

15

Bibliografia

- Satomura, A., et al. (2018). Comparison of the Frequency of Angioedema Attack, before and during Pregnancy, in a Patient with Type I Hereditary Angioedema. *The Japanese Society of Internal Medicine*. 57: 751-755. doi: 10.2169/internalmedicine.9407-17.
- Chinniah, N., Kateraris, CH. (2009). Hereditary angioedema and pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 49: 2-5. doi: 10.1111/j.1479-828x.2008.00945.x
- Cicardi, MC, et al. (2010). Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *The New England Journal of Medicine*. 363: 523-31. doi: 10.1056/NEJMo0905079.
- Cadinha, S., et al. (2005). Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário - Algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 13(4):377-393. https://www.spaic.pt/client_files/vpia_antigos/protocolo-de-diagnostico-tratamento-e-seguimento-de-doentes-com-angioedema-hereditario.pdf
- Busse, P. J., et al. (2021). US HAAE Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(1): 132-150.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>
- Maurer, M., et al. (2018). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*, 11 (5). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0188-1>
- Craig, T. (2020). Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 41: S30-S34. doi: 10.2500/aap.2020.41.200058
- Caballero, T., et al. (2011). Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 21(6): 422-441. <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue6/1.pdf>
- C1 inhibitor human (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/berinert-cinryze-c1-inhibitor-human-343210>
- Ecallantide (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/kalbitor-ecallantide-999410>
- Lanadelumab (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/takhyzo-lanadelumab-100024346>
- Tranexamic acid oral (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/hysteda-tranexamic-acid-oral-99990340>
- RCM Icatibant 30 mg/3 mL (solução injetável em caneta pré-cheia), nome comercial Firazyr, Shire Pharmaceuticals (Ireland) Limited, 2013
- RCM Conestate alla 2100 U (pó para solução injetável), nome comercial Ruconest, Pharming Group N.V.
- RCM Inibidor da esterase C1 humana 500 U.i./10 mL (pó e solvente para solução injetável ou para perfusão), nome comercial Berinert, CSL Behring GmbH, 2014
- RCM Lanadelumab 300 mg/2mL (solução injetável), nome comercial Takhyzo, Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, 2018
- RCM Ácido tranexâmico 100 mg/mL (solução injetável), nome comercial Ácido Tranexâmico Accord, Accord Healthcare, S.L.U., 2016

16



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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 FARMACÊUTICAS

Farmácia dos Clérigos

Laura Sofia Fernandes Carvalho



2021-2022

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

Relatório de Estágio Profissionalizante



Farmácia dos Clérigos

De novembro de 2021 a março de 2022

Laura Sofia Fernandes Carvalho

Orientadores: Dr^a. Helena Isabel Couto Magalhães
Dr^a. Catarina Lara Martins Mesquita

Tutor FFUP: Prof. Dr^a. Maria Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia
Guerra Junqueiro

abril de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de abril de 2022

Laura Sofia Fernandes Carvalho

Agradecimentos

Chegada a reta final deste enorme desafio que foi o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), não posso deixar de agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, marcaram estes cinco anos da minha formação académica e pessoal, e em especial estes últimos meses de estágio.

Começo por agradecer à Dr.^a Helena Magalhães e ao Sr. Mário Mesquita, pela oportunidade de estagiar na Farmácia dos Clérigos, em especial à Dr.^a Helena pela simpatia, acompanhamento e orientação. Foi, sem dúvida, uma experiência muito enriquecedora.

À Dr.^a Catarina Mesquita, um agradecimento especial pela disponibilidade, cuidado e atenção com que me recebeu e orientou no desafio que foram os meus primeiros passos no atendimento ao balcão. Pelos conselhos, pela boa disposição e, acima de tudo, pelo exemplo do cuidado, dedicação e profissionalismo que fazem um farmacêutico de excelência, o meu muito obrigada.

À equipa do balcão: Dr.^a Catarina, Dr.^a Maria José, Dr.^a Vera, Joana, Sr. Bartolomeu e Vasco. O meu sincero agradecimento pela cumplicidade e amizade, pelos momentos de descontração, por todo o apoio e por estarem sempre disponíveis para responder às minhas questões e partilhar os vossos conhecimentos. Levo comigo um gosto acrescido pela farmácia comunitária, ensinamentos que espero aplicar da melhor forma, ótimas memórias e conselhos para a vida.

À equipa dos laboratórios e administrativos: Nádía, Catarina, Tiago, Dr.^a Patrícia, Dr.^a Juliana, Patrícia, Liliana, D. Manuela, Ana, Aires, D. Elsa, Murilo e Liane, pela amabilidade com que me acolheram e acompanharam, e pelos conhecimentos que partilharam comigo.

O meu agradecimento, também, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os docentes que contribuíram para a minha formação académica e crescimento profissional e pessoal. Ainda à Comissão de Estágios da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por possibilitarem esta experiência de estágio, e em particular à Professora Dr.^a Beatriz Quinaz, pela atenção, disponibilidade e orientação.

Aos meus amigos, os de sempre e os que conheci ao longo do MICF, por me acompanharem neste percurso, pelo apoio, entreaajuda e amizade incondicionais.

Por fim, aos meus pais, por me proporcionarem a oportunidade de frequentar o MICF, por sempre me apoiarem incondicionalmente, por serem o meu pilar de apoio e pelas palavras de incentivo e encorajamento nos momentos mais difíceis. Ao meu irmão, por ser o meu bocadinho de casa no Porto, pelo apoio, pelos desabafos e pela amizade. Sem vocês esta caminhada não teria sido possível. O meu sincero Obrigada.

Resumo

Os nove semestres de aquisição de competências e conhecimentos técnico-científicos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culminam na realização do estágio profissionalizante, que constitui o primeiro contacto dos futuros farmacêuticos com a realidade profissional. Como tal, o estágio curricular tem como principais objetivos a consolidação e aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, assim como a aquisição de novas valências técnicas e deontológicas, essenciais ao exercício profissional da atividade farmacêutica.

O presente relatório, que se encontra organizado em duas partes, pretende, pois, ser um relato das atividades realizadas e dos projetos desenvolvidos ao longo dos quatro meses de estágio em farmácia comunitária, na Farmácia dos Clérigos, sob a responsabilidade e orientação da Dr.^a Helena Magalhães e da Dr.^a Catarina Mesquita.

A primeira parte do relatório consiste na descrição sucinta da organização, gestão e funcionamento da farmácia, dos cuidados de saúde prestados, bem como das atividades inerentes à prática farmacêutica que tive oportunidade de realizar e observar no decorrer do estágio, como sejam a preparação de medicamentos manipulados, a receção e armazenamento de encomendas, e o aconselhamento e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde. São destacadas as atividades realizadas, com relato na primeira pessoa.

Na segunda parte do relatório são descritos os projetos desenvolvidos ao longo do período de estágio, cuja escolha assentou na sua necessidade e relevância no contexto da atividade farmacêutica, da Farmácia dos Clérigos e dos seus utentes. O projeto I, “Alguns medicamentos manipulados e o seu correto uso: suspensão oral de griseofulvina e pós de podologia”, surgiu no âmbito da comunicação em saúde, e resultou da necessidade de esclarecer os utentes acerca do uso de alguns dos medicamentos manipulados preparados na farmácia, nomeadamente a solução oral de griseofulvina e os pós de podologia, tendo para tal sido elaborados folhetos informativos. Já o projeto II versou sobre um fármaco de interesse atual crescente, a ivermectina, e sobre as principais patologias para as quais esta substância ativa é usada pela Farmácia dos Clérigos na preparação de medicamentos manipulados (i.e. a rosácea pápulo-pustular, a escabiose e a COVID-19), tendo sido desenvolvido na forma de formação interna para a equipa do balcão da farmácia. Para ambos os projetos é exposta a motivação para a escolha do tema, o seu enquadramento teórico, os objetivos do projeto, a estratégia de intervenção escolhida, os resultados obtidos e as respetivas conclusões.

Os projetos e atividades realizadas ao longo do estágio permitiram-me o desenvolvimento de competências teórico-práticas, que espero continuar a consolidar e expandir no exercício futuro da profissão farmacêutica.

Índice Geral

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE	III
AGRADECIMENTOS	IV
RESUMO	V
ÍNDICE GERAL	VI
ÍNDICE DE TABELAS.....	IX
ÍNDICE DE ANEXOS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS.....	X
 PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA FARMÁCIA COMUNITÁRIA	1
1. Introdução.....	1
2. A Farmácia dos Clérigos.....	2
2.1. Localização geográfica e público-alvo	2
2.2. Horário de funcionamento	2
2.3. Instalações	2
2.4. Recursos humanos.....	5
3. Fontes de informação.....	6
4. Organização e Gestão da Farmácia dos Clérigos.....	7
4.1. Sistemas informáticos	7
4.2. Encomendas e Aprovisionamento	8
4.2.1. Gestão de stocks	8
4.2.2. Gestão de encomendas.....	8
4.2.3. Receção e conferência de encomendas.....	9
4.2.4. Armazenamento de encomendas.....	10
4.2.5. Gestão dos prazos de validade	10
4.2.6. Devoluções	11
5. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde.....	11
5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).....	12
5.1.1. Receção e validação da prescrição médica.....	12
5.1.2. Planos de participação e subsistemas de saúde	13

5.1.3.	<i>Medicamentos genéricos</i>	13
5.1.4.	<i>Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes</i>	13
5.1.5.	<i>Conferência de receituário e faturação</i>	14
5.2.	Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).....	14
5.3.	Medicamentos manipulados.....	15
5.4.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	17
5.4.1.	<i>Medicamentos e outros produtos de uso veterinário</i>	17
5.4.2.	<i>Produtos cosméticos e de higiene corporal</i>	17
5.4.3.	<i>Suplementos alimentares</i>	17
5.4.4.	<i>Dispositivos médicos</i>	18
6.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia dos Clérigos	18
7.	Formações realizadas durante o estágio	19
	PARTE II – PROJETOS DESENVOLVIDOS DURANTE O ESTÁGIO	20
	Projeto I – Alguns medicamentos manipulados e o seu correto uso: suspensão oral de griseofulvina e pós de podologia	20
1.	Suspensão oral de griseofulvina: sua correta utilização	20
1.1.	Enquadramento prático e objetivos.....	20
1.2.	Enquadramento teórico	21
1.2.1.	<i>Medicamentos manipulados em Pediatria</i>	21
1.2.2.	<i>Suspensões orais como forma farmacêutica de uso pediátrico</i>	21
1.2.3.	<i>Dermatofitoses</i>	22
1.2.4.	<i>Griseofulvina</i>	24
1.3.	Métodos.....	26
1.4.	Resultados e Conclusões.....	26
2.	Aplicação Cutânea de Pós de Podologia	27
2.1.	Enquadramento prático e objetivos.....	27
2.2.	Enquadramento teórico	27
2.2.1.	<i>Pós como forma farmacêutica de uso tópico em Podologia</i>	27
2.2.2.	<i>Patologias mais comuns em Podologia</i>	28
2.2.3.	<i>Hiperidrose e bromidrose plantar</i>	28
2.3.	Métodos.....	30
2.4.	Resultados e Conclusões.....	31

Projeto II – Ivermectina: um agente antiparasitário e suas potenciais utilizações	31
3.1. Enquadramento prático e objetivos.....	31
3.2. Enquadramento teórico.....	32
3.2.1. <i>Ivermectina: um fármaco com enorme potencial</i>	32
3.2.2. <i>Mecanismo de ação antiparasitário</i>	33
3.2.3. <i>A realidade portuguesa</i>	34
3.2.4. <i>Rosácea pápulo-pustular</i>	34
3.2.5. <i>Escabiose</i>	36
3.2.6. <i>O potencial na COVID-19</i>	38
3.2.7. <i>Farmacocinética e perfil de segurança</i>	39
3.3. Métodos.....	40
3.4. Resultados e Conclusões.....	40
 CONCLUSÃO GLOBAL DO RELATÓRIO DE ESTÁGIO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	51

Índice de Tabelas

TABELA 1. Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio na FC.....	1
TABELA 2. Recursos humanos da FC.....	6
TABELA 3. Formações frequentadas durante o estágio em farmácia comunitária	19
TABELA 4. Regimes de dosagem no tratamento de dermatofitoses com griseofulvina.....	25

Índice de Anexos

ANEXO 1. Folheto informativo “Suspensão oral de griseofulvina”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (frente).....	51
ANEXO 2. Folheto informativo “Suspensão oral de griseofulvina”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (verso)	52
ANEXO 3. Folheto informativo “Aplicação Cutânea de Pós de Podologia”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (frente).....	53
ANEXO 4. Folheto informativo “Aplicação Cutânea de Pós de Podologia”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (verso)	54
ANEXO 5. Suporte digital da apresentação dirigida à equipa do balcão da Farmácia dos Clérigos, realizada no âmbito do Projeto II	55

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADSE	Instituto de Proteção e Assistência na Doença, I.P.
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BHE	Barreira Hemato-encefálica
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CNP	Código Nacional do Produto
COE	Contraceção Oral de Emergência
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral da Alimentação e Veterinária
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DpM	Dispositivos Médicos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FC	Farmácia dos Clérigos
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FFUP	Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
FF	Forma Farmacêutica
FGP	Formulário Galénico Português
FI	Folheto Informativo
FIFO	<i>First In, First Out</i>
FP9	Farmacopeia Portuguesa IX
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto de Valor Acrescentado

LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MM	Medicamentos Manipulados
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MPE	Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes
MSD	<i>Merck, Sharpe & Dome</i>
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCHC	Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal
PF	Produto Farmacêutico
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PT	Prontuário Terapêutico
PV	Prazo de Validade
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RNA	Ácido Ribonucleico
ROSCO	<i>International Rosacea Consensus</i>
RPP	Rosácea Pápulo-pustular
RT	Número de Identificação Interno
SA	Substância Ativa
SAMS	Serviços de Assistência Médico-Social
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavírus 2</i>
SI	Sistema Informático
SNS	Serviço Nacional de Saúde
VALORMED®	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.

PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Introdução

O percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com a realização de um estágio curricular profissionalizante, que permite aos alunos o contacto prático com a realidade da profissão farmacêutica. Sendo a farmácia comunitária a principal saída profissional do farmacêutico, a realização de um estágio nesta vertente da profissão constitui uma etapa essencial do MICF, e é uma mais-valia para os futuros farmacêuticos. Ademais, a farmácia comunitária é um dos primeiros locais a que os cidadãos recorrem em questões relacionadas com a saúde, pelo que constitui uma componente valiosa do sistema de saúde, comprovado na confiança e competência que os utentes lhe reconhecem. Assim, o farmacêutico comunitário desempenha um papel determinante na promoção do uso responsável do medicamento e de estilos de vida saudáveis, na deteção precoce de várias patologias, na gestão da terapêutica e na promoção da literacia em saúde.¹

O meu estágio profissionalizante em farmácia comunitária decorreu na Farmácia dos Clérigos (FC), no período de 2 de novembro de 2021 a 4 de março de 2022, sob orientação da Dr.^a Helena Magalhães (Diretora-Técnica) e da Dr.^a Catarina Mesquita (Farmacêutica Adjunta). O horário praticado foi das 10h00 às 18h00, com uma hora de intervalo para almoço.

O presente relatório pretende ser uma descrição das diversas atividades desenvolvidas ao longo dos quatro meses de estágio na FC, que me permitiram a consolidação de conhecimentos e a aquisição de novas competências. São descritos ainda os projetos desenvolvidos. Assim, estas atividades, que serão explanadas ao longo do relatório, encontram-se sintetizadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio na FC.

Atividades	novembro	dezembro	janeiro	fevereiro	março (até dia 4)
Preparação de medicamentos manipulados	X	X			X
Ensaio de uniformidade de massa de cápsulas	X	X			
Receção e verificação de encomendas			X	X	
Armazenamento de produtos e reposição de stock			X	X	
Controlo de prazos de validade			X	X	
Determinação de parâmetros bioquímicos e biofísicos			X	X	
Atendimento ao balcão			X	X	X
Formações			X	X	
Projeto I		X	X		
Projeto II				X	X

Deste modo, nos primeiros dois meses e na última semana de estágio, dediquei-me essencialmente à preparação de medicamentos manipulados (MM) no laboratório 2. Os últimos dois meses foram passados ao balcão e no *backoffice*.

2. A Farmácia dos Clérigos

2.1. Localização geográfica e público-alvo

A FC está localizada no centro histórico da cidade do Porto, em concreto no número 36 da Rua dos Clérigos (4050-204 Porto), onde é uma farmácia de referência. Ocupa o antigo edifício do Instituto Pasteur do Porto, datado de 1933, e constituído por seis pisos.² Pela sua localização central, a FC está rodeada de vários pontos de atração turística, cafés e restaurantes, estabelecimentos comerciais, para além de residências, clínicas médicas, o Centro Hospitalar e Universitário do Porto, a Estação Ferroviária de São Bento e o Metro do Porto. Em virtude disto, é um espaço de fácil acesso e de grande afluência de utentes de variadas nacionalidades, condições socioeconómicas e faixas etárias. Distinguem-se, pois, os clientes habituais (maioritariamente polimedicados, com doenças crónicas e idosos) e os ocasionais (portugueses de passagem ou turistas de outras nacionalidades). Para além disso, e por ser uma farmácia reconhecida pela sua preparação de MM, muitos utentes deslocam-se à FC para pedir ou levantar MM. Como resultado desta heterogeneidade, é exigida à equipa da FC uma grande capacidade comunicação e de adaptação ao utente, em função da sua faixa etária ou situação socioeconómica.

De referir que durante o período em que decorreu o meu estágio, a deslocação de utentes à farmácia se encontrava visivelmente reduzida devido às medidas de contenção da pandemia de COVID-19 em vigor, bem como às obras de expansão do Metro do Porto, que obrigaram ao encerramento da Rua dos Clérigos. Ainda assim, a diversidade de situações que pude observar e com as quais fui confrontada no atendimento aos mais variados utentes constituiu um dos desafios do estágio, mas foi uma oportunidade para desenvolver a minha capacidade de comunicação e de adaptação da língua e da linguagem aos vários utentes, o que foi sem dúvida uma mais-valia.

2.2. Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da FC é de segunda a sexta-feira das 09h00 às 19h30, e aos sábados das 09h30 às 13h30 e das 15h00 às 19h00, encerrando aos domingos e feriados. Deste modo, a FC respeita as normas que regulam o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, estabelecidas em Diário da República.^{3,4}

2.3. Instalações

As instalações da FC cumprem com o previsto na “Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos” do Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária, nomeadamente no que se refere às instalações gerais, armazenamento e gabinete de atendimento personalizado (GAP).⁵

Em virtude da forte componente de manipulação de medicamentos, os espaços de manipulação cumprem também os requisitos da “Norma específica sobre manipulação de medicamentos” do Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária.⁶

A entrada da FC encontra-se ao nível da rua, estando equipada com uma porta automática e rampa de acesso móvel que garante o acesso de todos os utentes. Na sua zona exterior, a FC é facilmente identificada através do letreiro existente na fachada com a designação “Farmácia dos Clérigos”, e da característica cruz com sinalização luminosa verde.

A partir da Rua dos Clérigos, tem-se acesso ao hall de entrada (zona coberta exterior), que do lado esquerdo possui uma porta de acesso aos pisos superiores (destinada apenas a colaboradores e à entrada e saída de algumas encomendas) e uma máquina de venda automática de produtos farmacêuticos (PF) denominada *Pharmashop24*[®] que permite a dispensa, vinte e quatro horas por dia, de produtos de higiene, preservativos, pensos rápidos, máscaras sociais, pensos, entre outros, que durante o estágio auxiliei a repor. Já do lado direito encontram-se montras de vidro (utilizadas para decoração, exposição de campanhas e promoção de produtos) e informações relativas ao horário de funcionamento, direção técnica e farmácias do concelho em serviço permanente. No âmbito da pandemia de COVID-19, está ainda exposta informação relativa ao plano de contingência (e.g. necessidade de distanciamento físico e de uso de máscara de proteção) e existe à entrada um dispensador de álcool-gel para desinfeção das mãos.

Quanto ao espaço interior, a FC conta com seis pisos, que se encontram ligados por escadarias e por um elevador.

O piso -1 é subterrâneo e corresponde ao armazém. Aqui distinguem-se dois espaços, incluindo uma zona de armazenamento de produtos sazonais, expositores, material relativo a campanhas promocionais, excedentes de produtos de dermocosmética, e o contentor da VALORMED[®]. O segundo espaço corresponde ao armazém das matérias-primas, embalagens e restantes produtos utilizados nos laboratórios, que são guardados em armários móveis; existe também uma zona destinada à realização e receção de encomendas destes produtos.

No piso 0, após o *hall* de entrada, encontra-se a área de atendimento ao público, onde é feita a dispensa de PF, e que inclui uma zona de espera, o GAP e o *backoffice*. À entrada existe uma máquina com senhas (A-Geral, B-Prioritário, C-Manipulados) para permitir uma melhor gestão da ordem de atendimento. A FC dispõe de quatro postos de atendimento, com todo o material necessário à validação de receitas médicas e dispensa de PF; no contexto pandémico, os balcões têm também barreiras físicas em acrílico para garantir a segurança do utente e dos colaboradores no atendimento. O balcão 3 possui um software utilizado na faturação dos MM (o PcGest). Entre os postos 1 e 2 encontra-se a caixa de gestão automática do numerário (CashGuard[®]), bem como os terminais móveis de Visa[®] e Multibanco[®]. Atrás destes, e dada a sua maior visibilidade, encontram-se prateleiras onde estão expostos alguns medicamentos não sujeitos a receita médica

(MNSRM) de dispensa mais frequente (e.g. produtos sazonais), e há também um móvel com gavetas onde se encontram produtos como analgésicos e anti-inflamatórios, material de penso, hidratantes labiais, termómetros, etc. Nas restantes prateleiras existentes na zona de atendimento expõem-se produtos de higiene oral, de puericultura, suplementos alimentares, produtos veterinários, e produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC), entre outros.

Próximo da entrada, na zona de espera, encontra-se uma máquina destinada à medição da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca, e do peso corporal e altura, com consequente cálculo do índice de massa corporal (IMC).

Atrás dos balcões 1 e 2, do lado esquerdo, encontra-se o GAP, que permite um atendimento ao utente com maior privacidade. Aqui são ainda prestados vários serviços de saúde disponibilizados pela FC, e que serão explanados mais à frente. Já do lado direito há um corredor de acesso ao *backoffice*, ao longo do qual se encontram as gavetas que armazenam, principalmente, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), com separação por via de administração ou forma farmacêutica (FF). Assim, encontram-se as secções de: comprimidos e cápsulas, soluções e suspensões orais, pós para solução oral, cremes e pomadas de aplicação cutânea, medicamentos de aplicação retal, medicamentos de aplicação vaginal, produtos de protocolo na diabetes *mellitus* (DM), medicamentos com ação no sistema respiratório, produtos oftálmicos, injetáveis, medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MPE), MM, medicamentos e outros produtos de uso veterinário, medicamentos pagos reservados pelos utentes, e ainda MNSRM excedentes da zona de atendimento. Em cada uma destas secções, a organização é feita por ordem alfabética do nome comercial, ou da denominação comum internacional (DCI) no caso dos MSRM, e por ordem crescente da dose de substância ativa (SA).

No *backoffice* realizam-se as encomendas e receção destas, entre outras tarefas de gestão. Para tal, existem três computadores, uma impressora de etiquetas, um leitor ótico e uma impressora, além de prateleiras com *dossiers* para arquivo de documentação (e.g. registos de venda de MEP, faturas relativas às encomendas) e livros para consulta de informação. Há também prateleiras para armazenamento de medicamentos que estão próximos do prazo de validade (PV), ou de excedentes das gavetas; bem como um armário com alguns produtos específicos (e.g. *sprays*, frascos de colheita de fezes e urina, pensos de grandes dimensões, óculos graduados e de sol). Existe ainda um frigorífico para armazenamento de produtos de frio. Todo o espaço do *backoffice* está organizado de acordo com os princípios do *Kaizen*, pelo que estão identificados os locais de arrumação dos vários produtos, delimitadas várias zonas funcionais, e elaborado um quadro com informação útil para o bom funcionamento da equipa, com local para sugestões e divisão de tarefas por colaborador.

No piso 1 encontram-se os dois laboratórios de manipulação da FC. Nestas divisões, assim como na zona de atendimento, no *backoffice* e nos dois frigoríficos de produtos de frio (no

backoffice e laboratório 2), existem termo-higrómetros para registo diário da temperatura e da humidade. De acordo com as Boas Práticas de Farmácia Comunitária, a humidade relativa não deve exceder os 60%, os frigoríficos devem registar temperaturas entre os 2°C e os 8°C, e os locais de armazenamento de medicamentos e matérias-primas, entre 15°C e 25°C.⁵ Nos dois primeiros meses de estágio, foi da minha responsabilidade este registo no laboratório 2.

No laboratório 1 é feita a manipulação de cápsulas duras orais, compreendendo várias zonas: a antecâmara [onde se coloca o equipamento de proteção individual (EPI), incluindo touca, máscara, viseira, bata, capas para sapatos e luvas], a sala de pesagem de pós (equipada com balanças semianalíticas e restante material necessário, onde também se realizam os ensaios de uniformidade de massa), a sala de mistura e trituração dos pós e encapsulação (com os devidos equipamentos necessários), e a sala de acondicionamento (onde se limpam e contam as cápsulas, fazendo o seu acondicionamento, colocação de rótulos e preenchimento das fichas de qualidade). Aqui, efetuei os ensaios de uniformidade de massa das cápsulas durante os dois primeiros meses de estágio, e assisti ao processo da sua preparação.

O laboratório 2 destina-se à manipulação dos restantes MM (geles, cremes, pomadas, cremes transdérmicos, espumas, champôs, soluções, suspensões, pós, etc.). Também neste há uma antecâmara para colocação dos EPI, e o laboratório propriamente dito. Este conta com: uma bancada lateral de trabalho onde se encontram as balanças semianalíticas, uma *hotte*, um *unguator*, placas de agitação magnética, e uma câmara de fluxo laminar (com uma balança analítica e um laminador, onde é feita a manipulação de cremes hormonais), e uma bancada central (com banho de aquecimento e outro laminador). Sob as bancadas há gavetas com os materiais de laboratório e de acondicionamento dos MM, devidamente assinaladas. As matérias-primas estão guardadas em três locais: um frigorífico para as que necessitam de ser conservadas no frio; um armário com gavetas verticais (assinaladas de A a F) e prateleiras numeradas para facilitar a procura do produto; e ainda um armário para matérias-primas inflamáveis e que exigem condições especiais de armazenamento (e.g. o iodo). Conforme exigido pela Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de dezembro, os laboratórios da farmácia possuem o equipamento mínimo obrigatório à preparação, acondicionamento e controlo dos MM.⁷

O piso 2 contém a sala de registo e faturação, onde é feita a receção das receitas médicas, a criação das fichas técnicas, a preparação dos rótulos, a faturação dos MM e o registo dos ensaios de uniformidade de massa das cápsulas. O piso 3 contém o gabinete da administração e direção técnica, e o escritório da contabilidade. O piso 4 corresponde à copa e vestiários.

2.4. Recursos humanos

De acordo com o disposto no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina, as farmácias devem dispor de pelo menos dois

farmacêuticos.⁸ A equipa da FC organiza-se segundo consta da **Tabela 2**, pelo que cumpre com os requisitos impostos. Trata-se de uma equipa multidisciplinar, com as competências essenciais às várias atividades exercidas na farmácia. Ao longo do estágio tive a sorte de aprender e trabalhar com toda a equipa, que sempre se mostrou disponível para me auxiliar.

Tabela 2. Recursos humanos da FC.

Sócio-gerente	Mário Jorge Sousa Mesquita
Diretora-Técnica e Farmacêutica	Dr. ^a Helena Isabel Couto Magalhães
Farmacêutica Adjunta	Dr. ^a Catarina Lara Marques Mesquita
Outras Farmacêuticas	Dr. ^a Juliana Marinho, Dr. ^a Maria José Saldanha, Dr. ^a Patrícia Sousa, Dr. ^a Vera Silveira
Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica	Bartolomeu Soares, Carla Patrícia Rangel, Catarina Caetano, Joana Nogueira, Nádia Silva, Tiago Moreira, Vasco Leandro
Embaladores	Ana Vaz, Liliana Ribeiro, Maria Manuela Ramiro
Administrativos	Aires Mesquita, Elsa Monteiro, Liane Silva, Murilo Assis

3. Fontes de informação

No quotidiano da prática farmacêutica surgem questões que exigem ao farmacêutico a procura de informação fidedigna que complemente e atualize os seus conhecimentos, de modo a permitir o aconselhamento do utente com maior segurança. Para tal, é necessária a consulta de informação adicional. Assim, conforme imposto pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, e de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, a FC dispõe da Farmacopeia Portuguesa IX (FP9) e do Prontuário Terapêutico (PT).^{5,8} Possui ainda o Martindale, o Índice Nacional Terapêutico, o Formulário Galénico Português (FGP), folhetos informativos disponibilizados pelos fabricantes (essencialmente referentes a produtos cosméticos) e fichas técnicas e de segurança das matérias-primas usadas nos MM.

Adicionalmente, é possível aceder aos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) através da plataforma *online* do Infomed, no *site* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), ou consultar a ficha técnica do produto na plataforma do Sifar[®], bastante útil na consulta rápida no momento do atendimento. Pode ainda recorrer-se a fontes específicas, como a página “serFarma” (para cálculo de doses de determinados medicamentos de administração oral na forma líquida) ou a página “e-lactancia” (para verificação da compatibilidade de medicamentos e alimentos com a amamentação).

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de recorrer à página “serFarma” durante a dispensa de um ben-u-ron[®] 40 mg/ml a uma criança com febre, determinando a dose e posologia mais adequadas em função do seu peso e idade. Além disso, e devido à sua praticidade e

objetividade, recorri várias vezes à consulta das fichas técnicas dos produtos no Sifarma®, para esclarecimento de dúvidas relativas a posologias, interações medicamentosas e contraindicações, bem como para aumentar os meus conhecimentos acerca de diversos medicamentos.

4. Organização e Gestão da Farmácia dos Clérigos

4.1. Sistemas informáticos

No dia a dia da farmácia comunitária, o sistema informático (SI) constitui uma ferramenta imprescindível à gestão e realização de todo o tipo de procedimentos e tarefas, sendo para isso necessários *softwares* especializados que permitam uma gestão eficaz e integrada. Para tal, a FC dispõe de computadores equipados com o sistema informático Sifarma® 2000 e Sifarma® Módulo de Atendimento, comercializados pela Glintt®, bem como o PcGest e o SAGE.

Estes dois últimos são utilizados na gestão e logística dos MM. Para além de ser usado na dispensa do MM com emissão do recibo, o PcGest permite dar entradas dos dados das receitas médicas, criar fichas técnicas, criar e consultar fichas e históricos de utentes e médicos prescritores, calcular automaticamente preços, emitir rótulos e faturas, e introduzir dados relativos aos ensaios de uniformidade de massa das cápsulas. Já o SAGE é o SI usado na gestão dos *stocks* das matérias-primas usadas nos laboratórios.

O Sifarma® Módulo de Atendimento é uma atualização do Sifarma® 2000, com várias das mesmas funcionalidades do programa antigo, mas permitindo uma utilização mais rápida, simples e intuitiva; é mais utilizado do que a versão antiga, embora esta última ainda seja usada para algumas funcionalidades (e.g. impressão de etiquetas com preço e códigos de barras). Através deste *software* são efetuadas as atividades de gestão e logística dos produtos da FC, como: a receção e realização de encomendas, a regularização de notas de crédito, devoluções de PF, a gestão dos *stocks*, a visualização do histórico de vendas, a realização do controlo dos PV dos produtos, a gestão financeira e contabilística, entre outras. Ademais, desempenha um papel fulcral no atendimento e dispensa dos medicamentos e outros PF, permitindo a gestão das fichas dos clientes da FC (com consulta do histórico de vendas, realização de acompanhamento farmacoterapêutico, acesso a vendas suspensas pendentes, deteção de interações com medicamentos previamente adquiridos, etc.). O programa permite ainda a consulta de informações técnico-científicas na ficha do produto dos medicamentos (e.g. indicações terapêuticas, posologia, interações medicamentosas, contraindicações, possíveis efeitos adversos).

Durante o meu estágio contactei com alguns destes programas, nomeadamente o PcGest para a entrada de ensaios de uniformidade de massa das cápsulas e dispensa de MM, funcionalidades que rapidamente utilizei de forma autónoma. Na gestão de encomendas e no atendimento aos utentes, usei essencialmente o Sifarma® Módulo de Atendimento, e pontualmente o Sifarma® 2000. Com a ajuda da equipa, aprendi a trabalhar com ambos, embora com maior

facilidade no primeiro, que considero mais intuitivo. A possibilidade de pesquisar o medicamento por DCI ou nome comercial, consultar o histórico de vendas do utente e aceder às informações contidas no RCM foram também ferramentas úteis às quais recorri ao longo do estágio, nomeadamente em contexto de atendimento, permitindo uma maior segurança no mesmo.

4.2. Encomendas e Aprovisionamento

4.2.1. Gestão de stocks

Em farmácia comunitária, a correta gestão dos *stocks* dos produtos é fulcral para garantir a rentabilidade e sustentabilidade financeiras a longo prazo, bem como para permitir uma resposta célere e adequada às necessidades dos utentes. Assim, a gestão de *stocks* deve ter em conta a sazonalidade e rotatividade dos produtos, a disponibilidade destes no mercado, as condições comerciais oferecidas pelos fornecedores, e as necessidades dos utentes.

Nesta gestão, o SI é uma ferramenta de grande utilidade já que permite analisar os movimentos de entrada e saída dos PF e definir *stocks* mínimos e máximos. Deste modo, evitam-se roturas de *stock* (assegurando-se a disponibilidade do produto para o cliente) e acumulações desnecessárias de produtos, correndo o risco de que atinjam o seu PV. O SI permite ainda a consulta do *stock* existente, e a geração automática de encomendas ao serem atingidos os níveis mínimos estabelecidos, carecendo esta de validação posterior.

Apesar deste controlo, verificam-se por vezes discrepâncias entre o *stock* listado no SI e o *stock* real do produto (que existe fisicamente na farmácia). Quando ocorrem estes erros de *stock*, é procurada a sua origem e feita a correção no SI. Com vista a minimizar a frequência com que ocorrem estas situações são realizadas regularmente contagens físicas de produtos, das quais participei durante o estágio. Também na receção de encomendas e no atendimento, procurei estar atenta a esta questão, chegando a detetar alguns erros. Auxiliei ainda na realização do inventário das matérias-primas e restantes materiais usados nos laboratórios.

4.2.2. Gestão de encomendas

No âmbito da boa gestão em farmácia, a realização de encomendas deve ser efetuada de forma ponderada, no sentido de garantir a aquisição dos PF necessários para satisfazer as necessidades dos utentes, mas com o menor custo possível para a farmácia. Assim, a escolha do armazenista/distribuidor ou laboratório a que é feita a encomenda depende sobretudo do Preço de Venda à Farmácia (PVF), de descontos ou campanhas existentes e dos prazos de entrega.

Quanto aos MM, as matérias-primas e restantes materiais são encomendados aos laboratórios (e.g. Fagron®, Guinama®, Acofarma®), por telefone ou pelo *site* de cada um. Já no caso dos PF de venda ao balcão, a FC trabalha sobretudo com a Alliance Healthcare™, a Empifarma™ e a Cooprofar™, que realizam entregas bidiárias (uma de manhã e outra à tarde).

Ao longo do estágio tive oportunidade de contactar com as principais modalidades de realização de encomendas, a saber: as encomendas diárias, as instantâneas e as manuais.

No entanto, as encomendas instantâneas foram aquelas com que mais contactei, tendo oportunidade de realizá-las por várias vezes em contexto de atendimento, em situações em que o *stock* existente na FC do produto pretendido pelo utente era insuficiente para responder às suas necessidades. Para tal, usei o Sifarma® Módulo de Atendimento para escolher o distribuidor mais conveniente em cada caso. Fui confrontada com casos em que a reserva era imediatamente faturada, mas também outras a ser faturadas aquando da dispensa do produto. Em ambas as situações percebi a utilidade do talão de reserva com a indicação dos produtos encomendados e, preferencialmente, com o nome e contacto telefónico do utente, permitindo assim que os produtos reservados possam ser prontamente segregados aquando da receção das encomendas, e o utente contactado quando o produto fica disponível para dispensa.

Um outro tipo de encomenda instantânea com que contactei foi o abrangido pelo projeto “Via Verde do Medicamento”, que se destina à aquisição excecional rápida de uma lista estipulada de medicamentos de disponibilidade diminuída (também designados “medicamentos rateados”), e que só é possível mediante receita médica válida, quando não existe *stock* do medicamento.⁹

4.2.3. Receção e conferência de encomendas

A receção de encomendas foi a primeira tarefa com que contactei no início do meu estágio ao balcão, e que realizei diariamente até à conclusão do mesmo, inicialmente sob supervisão dos colaboradores da FC, mas rapidamente de forma autónoma. Como tal, cedo percebi a responsabilidade inerente a esta atividade, que procurei realizar com rigor e atenção, já que qualquer lapso pode traduzir-se em erros de *stock* ou em prejuízos financeiros para a farmácia.

As encomendas das matérias-primas dos laboratórios são rececionadas no respetivo armazém, verificando-se os produtos, as quantidades e respetivos boletins de análise, que acompanham as matérias-primas.

As restantes encomendas chegam à FC bidariamente em contentores identificados dos vários distribuidores, ou esporadicamente em caixas de cartão de diferentes fornecedores. Os produtos de frio (que requerem temperaturas entre os 2°C e os 8°C), são transportados em caixas térmicas identificadas como tal, para que sejam imediatamente guardados no frigorífico após a sua receção, de modo a assegurar a continuidade da cadeia de frio. Os produtos são acompanhados da fatura e respetivo duplicado (ou de uma guia de remessa caso ainda não tenham sido faturados), da qual constam os dados essenciais à receção da encomenda.

Ao realizar a receção das encomendas, procurei sempre verificar o fornecedor, o destinatário, a integridade dos produtos e se correspondiam à encomenda. Seguidamente, no Sifarma® Módulo de Atendimento, procedia à receção e conferência dos produtos, verificando as

quantidades enviadas, o PV, o PVF e o preço de venda ao público (PVP) no caso dos MSRM, já que pode haver alterações ao preço impresso na cartongem (PIC). Aquando da conferência, constatei a vantagem da leitura do código QR dos MSRM. No caso dos MNSRM e restantes PF sem preço marcado, tive ainda oportunidade de atualizar o PVP, tendo como base o PVF, o valor do imposto de valor acrescentado (IVA), e a margem para a farmácia. Etiquetei também os produtos sem PIC e arqueei as faturas em função do fornecedor.

4.2.4. Armazenamento de encomendas

Após a receção das encomendas dos PF, o procedimento que se segue é o armazenamento dos mesmos. Na zona do balcão, e sobretudo para os MSRM, isto é feito em gavetas dispensatórias, organizadas conforme exposto em 2.3.. A maioria dos MNSRM e outros PF são expostos em prateleiras na zona de atendimento, em geral separados por tipo de produto, marca e gama. Já os produtos de frio são guardados em gavetas pela sua classificação (e.g. vacinas, toxina botulínica, insulinas, produtos vaginais, MM, entre outros).

Independentemente do local de armazenamento, os produtos são guardados segundo o sistema *First Expire, First Out* (FEFO), em que os produtos com PV mais curto são os primeiros a ser dispensados. No caso de produtos sem PV (e.g. produtos dermocosméticos), estes são guardados de acordo com o sistema *First In, First Out* (FIFO), segundo o qual os produtos mais recentemente recebidos deverão ser os últimos a ser dispensados. Considero que estes sistemas permitem uma boa gestão dos produtos, mas requerem um bom controlo dos diferentes PV.

Os produtos dos laboratórios estão segregados em função do laboratório a que se destinam, e são guardados nos mesmos, ou no armazém no caso dos excedentes.

O armazenamento de produtos fez parte do meu quotidiano desde o início do estágio no balcão, permitindo-me conhecer os diferentes PF e medicamentos disponíveis na farmácia, o que se revelou bastante útil aquando da realização de atendimentos. Inicialmente tive alguma dificuldade nesta tarefa por desconhecimento dos locais corretos de armazenamento, mas em pouco tempo tornei-me autónoma. Tive ainda oportunidade de sugerir e auxiliar em algumas alterações no sistema de organização de alguns produtos, particularmente nas gavetas de MNSRM, de modo a facilitar a avaliação dos produtos disponíveis no atendimento e aconselhamento ao utente.

4.2.5. Gestão dos prazos de validade

Na FC, a gestão dos PV realiza-se no ato da receção das encomendas (como explicado em 4.2.3.), e mensalmente com recurso à impressão de uma listagem elaborada pelo Sifarma® 2000, que inclui todos os produtos cujo PV expire nos três meses seguintes. Durante o estágio auxiliei na averiguação e segregação destes produtos, que são colocados em local específico para serem

devolvidos, podendo alguns ser dispensados aos utentes se o seu PV cobrir a duração do tratamento. Os produtos próximos do PV podem ser devolvidos aos respetivos laboratórios ou, caso tal não seja possível, são remetidos para a VALORMED®. Ao participar na verificação dos prazos de validade nas condições mencionadas, detetei alguns erros de *stock*, o que veio reforçar a importância da receção e conferência cuidadas das encomendas.

No que respeita aos produtos dos laboratórios, o processo é semelhante, mas com recurso ao PcGest e SAGE. Neste caso, as matérias-primas com PV expirado são enviadas para incineração do AMBIMED.

4.2.6. Devoluções

Conforme mencionado, os produtos podem ser devolvidos aos fornecedores caso se encontrem próximos ou ultrapassem o seu PV. Outros motivos que podem ainda justificar uma devolução incluem produtos enviados à farmácia sem serem encomendados (por troca de medicamentos ou por excesso), ou o levantamento de determinados lotes ou produtos pelo INFARMED ou pela entidade detentora da autorização de introdução no mercado (AIM).

Durante o estágio tive oportunidade de utilizar o Sifarma® 2000 para efetuar devoluções de MSRM aos distribuidores e de PCHC aos laboratórios, por se aproximar o seu PV. Fui ainda confrontada com situações de embalagens danificadas ou em más condições aquando da sua receção, e uma de desistência de uma reserva não faturada de um produto com pouca saída na FC, que obrigaram à sua devolução. São situações que, caso não fosse possível a devolução, representariam prejuízo para a farmácia, pelo que considero esta opção uma mais-valia.

5. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

A dispensa de medicamentos e PF constitui uma das atividades mais importantes realizadas pelo farmacêutico, não se devendo tratar de uma simples venda. Na verdade, perante uma prescrição médica, cabe ao farmacêutico avaliar os medicamentos dispensados ao utente, procurando identificar e minimizar possíveis problemas relacionados com os mesmos, para assim evitar consequências negativas resultantes da medicação. Por outro lado, cabe ao farmacêutico o aconselhamento de produtos perante a descrição de determinados sintomas pelo utente, e ainda a dispensa para efeitos de automedicação. Independentemente do tipo de dispensa, é fundamental comunicar a informação necessária e adequada ao produto em questão (e.g. posologia, indicação), para promover o seu uso correto e responsável, contribuindo para a saúde e bem-estar do utente.¹⁰

Segundo o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias podem dispensar diversos tipos de produtos, desde medicamentos de uso humano ou veterinário, a produtos naturais, dispositivos médicos, PCHC, entre outros.⁸ No caso dos medicamentos, e quanto à necessidade de apresentação de uma prescrição médica válida, estes podem ser MSRM, MNSRM

e ainda MNSRM de dispensa exclusiva na farmácia (MNSRM-EF), cuja dispensa requer obrigatoriamente a intervenção do farmacêutico.^{8,11}

O atendimento foi indubitavelmente a tarefa mais desafiante do estágio, mas que mais realizada me fez sentir. No princípio de janeiro iniciei o meu estágio ao balcão, tendo desde logo a oportunidade de acompanhar a equipa da FC no atendimento dos utentes, sendo-me explicado como realizar as vendas com e sem receita médica através do sistema informático (Sifarma® Módulo de Atendimento). A partir da segunda semana de estágio, iniciei o atendimento supervisionado e auxiliado pela Dr.^a Catarina Mesquita e pelos restantes colaboradores. Fui, assim, adquirindo mais agilidade, até estar apta a realizar atendimentos de forma autónoma, contando sempre com o apoio imprescindível de toda a equipa, que foi essencial para o meu crescimento e aconselhamento em atendimentos futuros.

5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

5.1.1. Receção e validação da prescrição médica

Os MSRM são dispensados apenas mediante a apresentação de receita médica válida, devendo ser indicada obrigatoriamente a SA, a FF, a dosagem, a apresentação e a posologia.¹² As receitas podem ser de três tipos distintos: a eletrónica materializada, a eletrónica desmaterializada e a manual, devendo atualmente preferir-se os meios eletrónicos, sendo as receitas manuais prescritas apenas em casos excecionais.¹³

De referir que, atualmente, as farmácias estão limitadas à dispensa mensal de um máximo de duas embalagens por linha de prescrição (quatro no caso de embalagens em dose unitária), podendo dispensar-se quantidades superiores mediante a seleção de justificação adequada (e.g. dificuldade de deslocação à farmácia).¹⁴

Durante o estágio no balcão, dispensei inúmeros MSRM aos utentes, procurando avaliar e incentivar a sua adesão à terapêutica e a correta utilização dos medicamentos dispensados. Validei, inclusivamente, os três tipos de receitas mencionadas, mas estas foram maioritariamente receitas eletrónicas desmaterializadas, que no ato de dispensa simplificaram imenso os procedimentos e diminuíram o risco de erros. Além disso, não é necessária a dispensa integral da receita, o que facilita aos utentes a gestão da sua medicação e custos associados. No entanto, estas têm a desvantagem de não permitirem ao utente fazer o controlo da medicação que ainda têm por dispensar, para além de constituírem um desafio para os utentes mais idosos, devido à dificuldade de manuseamento dos telemóveis. Já as receitas manuais foram as que constituíram um maior desafio, especialmente na interpretação de caligrafia para identificação do medicamento prescrito, e por exigirem uma atenção e rigor acrescidos, já que qualquer distração pode resultar na dispensa errada do medicamento. Na sua validação e dispensa, solicitei sempre a confirmação

de um colaborador, e verifiquei sempre com atenção se respeitavam as condições que permitem a sua comparticipação.

5.1.2. Planos de comparticipação e subsistemas de saúde

Na dispensa de MSRM é aplicada uma percentagem de comparticipação sobre o PVP do medicamento, pelo que o utente paga apenas parte deste. A comparticipação de medicamentos pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) é feita através de dois regimes: o geral e o especial. No regime geral, o Estado comparticipa uma determinada percentagem fixa do PVP de um medicamento, dependendo da sua classificação farmacoterapêutica, existindo quatro escalões: o escalão A (90% de comparticipação), o escalão B (69%), o C (37%) e o D (15%).¹³ Já o regime especial prevê um acréscimo de comparticipação face ao regime geral, e inclui três tipos de comparticipação: em função dos beneficiários, das patologias, ou de grupos especiais de utentes.¹³

De acrescentar que outros medicamentos e PF podem estar sujeitos a comparticipação, como alguns MM (30%) ou os produtos destinados ao controlo da diabetes (85% para tiras-teste e 100% para agulhas, seringas e lancetas).¹³

Tive oportunidade de contactar com alguns destes regimes, sendo que os caso de utentes associados a subsistemas de comparticipação exigiram atenção redobrada, por forma a garantir a observação de todos os requisitos para o posterior reembolso da FC. Entre estes, atendi sobretudo beneficiários do Instituto de Proteção e Assistência na Doença, I.P. (ADSE) e dos Serviços de Assistência Médico-Social (SAMS) do Sindicato dos Bancários.

5.1.3. Medicamentos genéricos

No ato de dispensa do medicamento, o utente deve ser informado da existência de medicamentos genéricos (MG), bem como sobre aqueles que são comparticipados pelo SNS e os que têm o preço mais baixo, sendo assim aplicado o seu direito de opção na seleção do medicamento. Assim, as farmácias devem ter sempre disponíveis para venda um mínimo de três medicamentos com SA, dosagem, FF e indicação iguais às do medicamento de referência, devendo estes constar entre os cinco com preços mais baixos de cada grupo homogéneo.¹³

Na FC constatei que a maioria dos utentes, principalmente os polimedicados, opta por comprar MG, por serem mais baratos que os originais. Ocorreu ainda ser questionada acerca da eficácia dos MG aquando da dispensa, pelo que procurei esclarecer o utente, explicando que têm a mesma qualidade, segurança e eficácia dos originais.

5.1.4. Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Os MPE distinguem-se pelo seu potencial para indução de habituação e dependência, pelo que apresentam risco de serem usados para fins ilícitos. Assim, estão sujeitos a regras mais rigorosas no que toca à prescrição, com obrigatoriedade de prescrição isolada no caso das receitas

eletrónicas materializadas ou receitas manuais, e à dispensa com a necessidade de preenchimento de um formulário com dados do utente e da pessoa que adquiriu o medicamento. As receitas manuais ou materializadas devem ser fotocopiadas e arquivadas na FC com o talão por um período de três anos. Todos os meses é gerada pelo SI uma listagem deste registo, que é enviada ao INFARMED, com a digitalização das receitas manuais.¹³ Este processo foi-me explicado, embora não tenha dispensado nenhum MPE durante o estágio.

5.1.5. Conferência de receituário e faturação

O processamento do receituário e faturação permite à farmácia o reembolso das comparticipações dos medicamentos dispensados. Para tal, todas as receitas eletrónicas materializadas e 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 participante) com assinatura do utente, o carimbo da farmácia e a data e assinatura do técnico ou farmacêutico. Mensalmente estas receitas são conferidas, separadas por organismo de comparticipação e agrupadas em lotes. Procede-se então ao fecho do lote, à impressão do verbete de identificação e à emissão da relação-resumo dos lotes de cada organismo, juntamente com a fatura mensal de medicamentos a serem enviados às respetivas entidades. No final do processamento de receituário, este é enviado para o Centro de Conferência de Faturas (no caso de o organismo responsável pela comparticipação ser o SNS) ou para a Associação Nacional de Farmácias (no caso das receitas relativas aos restantes organismos), para que a farmácia seja reembolsada no valor de todas as comparticipações.¹⁵ No final do mês de janeiro auxiliei a Dr.^a Catarina, a Dr.^a Maria José e a Dr.^a Vera na conferência e faturação do receituário, o que me permitiu ter a perceção da complexidade do processo e da mais-valia das receitas eletrónicas.

5.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os MNSRM são utilizados no tratamento de transtornos menores de saúde, podendo ser comercializados em farmácias ou em locais devidamente habilitados pelo INFARMED, e estando sujeitos a um regime de preço livre.¹⁶ A sua dispensa decorre geralmente do aconselhamento farmacêutico ou da automedicação. Em ambos os casos, o farmacêutico deve avaliar a pertinência do medicamento e garantir o seu uso responsável, certificando-se que este é dispensado para o fim correto e que o utente recebe todas as informações necessárias. Destacam-se ainda os MNSRM de venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), uma subcategoria dos MNSRM que se aplica a medicamentos que, embora possam ser dispensados sem receita, requerem a intervenção do farmacêutico, devendo cumprir protocolos de dispensa publicados pelo INFARMED.¹¹

Durante o estágio, realizei vários atendimentos com dispensa de MNSRM, tanto situações de automedicação em que o utente pretendia um produto específico, como resultado do

aconselhamento farmacêutico perante um problema de saúde menor. A indicação farmacêutica foi o ato profissional mais desafiante, pois cabia-me a mim a responsabilidade de selecionar o MNSRM mais adequado para resolver o problema de saúde do utente; foi também o que mais realizada me senti a executar. Com o tempo e o auxílio dos colaboradores da FC, fui ganhando experiência e conhecimento para me sentir mais confortável e capaz nesta tarefa.

Os produtos que dispensei mais frequentemente foram produtos relacionados com constipações, gripes, tosse e dores de garganta (antigripais, descongestionantes, antitússicos), cefaleias, febre e dores musculares (analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios), e problemas gastrointestinais (antidiarreicos, laxantes e produtos para a azia/indigestão). Por vezes, encaminhei os utentes para o médico já que os sinais e sintomas indicavam já não se tratar de um transtorno menor; isto sucedeu essencialmente com queixas oculares.

Recordo ainda uma situação em que atendi uma jovem que procurava a pílula do dia seguinte. Perante isto, procurei averiguar há quanto tempo ocorrera a relação sexual não protegida, qual a causa para a mesma ter ocorrido (não proteção ou falha do método contraceutivo), a fase do ciclo menstrual em que se encontrava, patologias e medicação concomitante. Percebi que a relação ocorrera há três horas, sem uso de proteção e que a jovem não tomava medicação habitual. Considerando os fatores a ter em conta na dispensa de Contraceção Oral de Emergência (COE), recomendei a toma de Postinor® (levonorgestrel 1,5 mg), um MNSRM-EF recomendado até 72 horas após a relação sexual desprotegida. Na dispensa, aconselhei a toma o mais rápido possível, alertei para a possibilidade de alterações do ciclo menstrual, e da ocorrência de náuseas e vômitos nas três horas subsequentes (com necessidade de repetir a toma); mencionei ainda o seu grau de segurança e eficácia, que não é um método contraceutivo de uso regular, e alertei para o uso de métodos barreira na evicção da transmissão de doenças sexualmente transmissíveis.

5.3. Medicamentos manipulados

Por definição, um MM é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.¹⁷ Assim, a manipulação é uma valência atribuída às farmácias comunitária, sendo uma atividade por excelência do farmacêutico, que assegura a qualidade e segurança do MM pela aplicação das boas práticas de preparação.^{17,18}

Por norma, a preparação de MM é exclusiva nos casos da não existência comercial da especialidade farmacêutica pretendida, sendo motivos a adequação de uma dose ou adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente, permitindo a personalização da terapêutica.

Como referido no ponto 2.3., a FC tem dois laboratórios, onde ocorre a manipulação de várias FF, tanto para uso humano como veterinário. O laboratório 1 é reservado à produção de cápsulas duras, na sua maioria com propriedades de emagrecimento, *anti-aging*, tratamento para a alopecia (com minoxidil), e mais recentemente para profilaxia da COVID-19. Durante o estágio tive

oportunidade de observar o processo de preparação das cápsulas e analisar algumas formulações. Foi ainda aqui que realizei os ensaios de uniformidade de massa de cápsulas segundo a FP9.

No laboratório 2, onde passei a maior parte dos primeiros dois meses do meu estágio na FC, dá-se a produção dos restantes MM, como soluções/suspensões tópicas, cremes, pomadas, geles, cremes hormonais bioidênticos, supositórios, óvulos, papéis medicamentosos, pós, suspensões orais pediátricas, gotas orais, entre outros. No espaço de registo dá-se a preparação das fichas técnicas das receitas dos diversos MM, dando-se a entrada das fórmulas, a confirmação de doses, a realização de cálculos e a atribuição de um código interno do manipulado (RT). O PVP é calculado no PcGest de acordo com o estabelecido na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e sujeita à aprovação do utente.¹⁹ A cada MM é atribuída uma ficha técnica com informações como o RT, validade, médico prescriptor, utente, preço, a fórmula (com quantidades a pesar, o efetivamente pesado e o respetivo custo, lote e validade das matérias-primas e embalagens), a técnica de preparação, a descrição do rótulo (com posologia e composição), e a respetiva ficha de qualidade.

Antes da preparação a ficha técnica deve ser verificada juntamente com a receita. O MM é preparado segundo as boas práticas de preparação de MM, e quando terminado é sujeito a controlo de qualidade, embalado, rotulado e conferido, e a ficha assinada pelo operador e pelo Diretor Técnico/Farmacêutico Substituto. Toda a documentação associada ao processo é arquivada por três anos, garantindo assim a rastreabilidade.¹⁸

No laboratório 2, tive a oportunidade de preparar diversos MM, entre os quais: tónicos capilares (e.g. soluções e espumas de minoxidil e bimatoprost, latanoprost ou cafeisome™, suspensões de finasterida ou dutasterida em espuma), óleos e champôs capilares, soluções alcoólicas saturadas de ácido bórico para uso auricular, pomadas de permetrina e vaselinas enxofradas para a escabiose, soluto de lugol, cremes com clotrimazol, gentamicina e betametasona, soluções nasais de pinetona, pomadas para úlceras bucais (com benzocaína, clotrimazol e acetato de triamcinolona), geles e cremes despigmentantes com hidroquinona, cremes anestésicos (com lidocaína e prilocaína), pós para podologia, e manipulados para *stock* interno (e.g. gel de metilcelulose, concentrado de parabenos, pomada hidrófila, creme base olivem 1000, xarope simples, solução aquosa de essência de banana). Foi enriquecedor poder aplicar e relembrar conhecimentos de tecnologia farmacêutica e aprender e aplicar as boas práticas de fabrico na preparação de manipulados. Verifiquei ainda a necessidade de alguns MM serem acompanhados de folhetos informativos, levando à realização do projeto I.

Nos meses que passei no balcão pude ainda dispensar os MM preparados na FC aos utentes e assim perceber todo o seu circuito. Nestas dispensas, contactei com o programa PcGest, retive os cuidados a ter na dispensa dos MM, e percebi que alguns MM, identificados numa lista na legislação elaborada para o efeito, são sujeitos a comparticipação, sendo que para tal as receitas devem indicar “Medicamento manipulado” ou “Faça segundo a arte” (F.S.A.).²⁰ Em algumas

situações, e sempre que possível, pude ainda explicar a aplicação do MM, como pós de podologia e tónicos capilares. Recordo uma situação de dispensa de uma solução hidroalcoólica de minoxidil em que alertei para a possibilidade de o frasco pulverizador deixar de dispensar produto devido à facilidade de cristalização desta substância, sugerindo uma solução para o problema.

5.4. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

5.4.1. Medicamentos e outros produtos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário possuem propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais, e são da responsabilidade da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).²¹ A FC possui um *stock* geral destes produtos (e.g. soluções cutâneas, desparasitantes internos e externos), não sendo este muito extenso devido à fraca procura. Efetivamente, durante o estágio não realizei nenhum atendimento em que fizesse a dispensa destes produtos.

5.4.2. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Os PCHC são “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano (...) ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”.²² O aumento exponencial da sua procura deve-se à maior preocupação com a autoestima e qualidade de vida, e torna-se uma área onde o farmacêutico pode fazer a diferença no aconselhamento. No meu estágio houve várias situações em que os clientes me pediram aconselhamento acerca de PCHC. Por ser uma área com a qual não estava familiarizada, sempre que tinha dúvidas procurava mais informações junto dos colaboradores, o que ajudou a aumentar os meus conhecimentos para outros atendimentos. Algumas das formações realizadas foram também úteis nesse sentido. Por minha indicação, realço os cremes reparadores para pele lesada e irritada, e os produtos de higiene íntima em mulheres com infeções urinárias.

5.4.3. Suplementos alimentares

Os suplementos alimentares são da responsabilidade da DGAV e são géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar um regime alimentar normal. Constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico.^{23,24} Durante o estágio tive a oportunidade de aprender com os colaboradores e assistir a formações que complementaram os meus conhecimentos e auxiliaram no aconselhamento. Fiz dispensa de suplementos alimentares para a manutenção da saúde dos ossos e articulações, unhas e cabelo quebradiço, regulação do sono e reforço do sistema imunitário, entre outros. Destaco o aconselhamento de probióticos em doentes com episódios de diarreia e aquando da dispensa de antibióticos.

5.4.4. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos (DpM) são utilizados para fins idênticos aos dos medicamentos, mas não atingem os seus fins através de uma ação farmacológica, metabólica ou imunológica, mas através de mecanismos mecânicos e/ou físicos. São divididos em quatro classes conforme o risco inerente à sua utilização e à invasão no corpo humano: classe I (DpM de baixo risco), classes IIa e IIb (DpM de médio risco) e classe III (DpM de alto risco).^{25,26} Contactei com alguns DpM durante o estágio, entre os quais: soluções de lavagem e irrigação nasal, ligaduras e algodão hidrófilo, compressas e pensos de gaze, lancetas e termómetros digitais, material de penso, canetas de insulina, preservativos e pensos medicamentosos, testes de gravidez e frascos de colheita de urina, equipamentos e tiras-teste para medição da glicémia capilar, e máscaras (cirúrgicas, FFP2 e KN95). Ademais, a FC trabalha muito com a Aboca®, que disponibiliza produtos naturais considerados dispositivos médicos, o que aumentou o meu conhecimento nesta área; entre os produtos que dispensei contam-se o Orobien® (gel oral para úlceras bucais), o grinTuss® (xarope ou comprimidos para tosse seca e produtiva), e o Sollievo® e Melilax® (para a obstipação).

6. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia dos Clérigos

A farmácia comunitária não é mais vista apenas como local de dispensa de medicamentos e PF, sendo também reconhecida como espaço de saúde que presta e oferece outros serviços à população, podendo deste modo o farmacêutico aplicar os conhecimentos científicos inerentes à sua formação profissional. Podem existir também serviços realizados por outros profissionais.

A FC disponibiliza aos seus utentes diversos serviços, como a determinação de parâmetros biofísicos e bioquímicos com recurso a aparelhos e ferramentas apropriadas, a saber: peso, altura e IMC; frequência cardíaca e PA com tensiómetro; glicémia capilar e colesterol pela punção do dedo, podendo ser feito um acompanhamento do utente ao longo do tempo. Outros serviços incluem ainda a realização de curativos de feridas de menor gravidade, a administração de vacinas e injetáveis, consultas de nutrição, depilação a laser e tratamento da celulite. A maioria destes serviços são realizados no GAP, onde se verificam as condições para um cuidado e acompanhamento mais personalizados na oferta dos mesmos.

Durante o período em que decorreu o meu estágio, o GAP esteve quase exclusivamente dedicado à realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) COVID-19, no âmbito das medidas de combate à pandemia, pelo que os restantes serviços aí realizados estiveram suspensos. No entanto, os procedimentos e metodologias dos equipamentos de medição foram-me explicados, e pude assistir à realização de um *check-up* da glicémia. Tive ainda a oportunidade de acompanhar alguns utentes na medição da PA e frequência cardíaca na máquina existente para o efeito à entrada da FC, o que motivou aconselhamento de hábitos de vida saudáveis. No caso da administração de injetáveis, pude perceber que implica o registo de dados importantes para a

rastreabilidade do medicamento: o nome do utente e do medicamento, o lote, a via de administração e a identificação do farmacêutico que realizou o serviço. No final de fevereiro, estava em avaliação a retoma de outros serviços prestados pela FC antes do início da pandemia.

Na farmácia realiza-se ainda a recolha de embalagens vazias e de medicamentos em desuso ou com PV expirado, sendo estes acondicionados em contentores de cartão apropriados, que são depois enviados à VALORMED®, que assume a responsabilidade da eliminação destes resíduos de forma segura. Notei grande adesão dos utentes da FC a este serviço.

7. Formações realizadas durante o estágio

Durante o meu estágio na FC, foi-me dada a possibilidade de assistir a diversas formações que permitiram aumentar os meus conhecimentos científicos acerca de algumas temáticas. Assisti também a formações dadas na própria farmácia sobre diversos PF vendidos nesta. Estas permitiram atualizar e adquirir competências técnicas e científicas para um melhor aconselhamento no decorrer da prática profissional. As formações frequentadas estão indicadas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Formações frequentadas durante o estágio em farmácia comunitária.

Formações	Local	Duração	Data
Apresentação de alguns produtos da Martiderm®	Farmácia dos Clérigos	30 minutos	24 de janeiro de 2022
Apresentação de alguns produtos da Cantabria®	Farmácia dos Clérigos	30 minutos	8 de fevereiro de 2022
Apresentação de alguns produtos da Pharma Nord®	Farmácia dos Clérigos	30 minutos	15 de fevereiro de 2022
Formação “Make-up Tips” - Sensilis®	Online	1 hora	15 de fevereiro de 2022
Formação “Skincare Módulo I” - Sensilis®	Online	1 hora	16 de fevereiro de 2022
Formação “BioActivo Q10 Forte” - Pharma Nord®	Hotel Holiday Inn Gaia	2 horas e 30 minutos	17 de fevereiro de 2022

PARTE II – PROJETOS DESENVOLVIDOS DURANTE O ESTÁGIO

Projeto I – Alguns medicamentos manipulados e o seu correto uso: suspensão oral de griseofulvina e pós de podologia

A comunicação em saúde assume um papel fundamental na promoção da saúde e bem-estar do utente, constituindo um meio eficaz para se alcançarem cuidados de saúde de maior segurança e qualidade. Pela sua proximidade ao utente, o farmacêutico comunitário encontra-se numa posição privilegiada, não só para lhe facultar informação rigorosa, útil e de fácil compreensão sobre o medicamento, diferentes patologias ou o seu estado de saúde geral, mas também para influenciar os seus comportamentos, nomeadamente com a promoção da adoção de estilos de vida saudáveis, de hábitos de higiene e de cuidado pessoal. Assim, é de extrema importância que o farmacêutico assuma esta sua responsabilidade. Foi neste contexto que surgiu a necessidade de esclarecer o modo de utilização de alguns MM, através da elaboração de folhetos informativos.

1. Suspensão oral de griseofulvina: sua correta utilização

1.1. Enquadramento prático e objetivos

A FC possui uma forte componente farmacotécnica, sendo produzidos diariamente inúmeros MM. Efetivamente, dois meses do meu estágio foram passados no laboratório de manipulação, onde tive oportunidade de observar e participar na preparação de diversos MM. Como tal, constatei que a FC fornece aos seus utentes folhetos informativos (FI) que complementam a dispensa de alguns MM, sendo estes: suspensões orais de trimetoprim, cremes de hormonas bioidênticas de aplicação intravaginal e cutânea, tónicos capilares, pomadas de enxofre em vaselina, e cremes de permetrina a 5%. Ao contrário dos medicamentos comerciais, os MM não possuem FI, pelo que esta prática é de extrema importância na promoção da sua correta utilização pelo utente, e, a longo prazo, da adesão e eficácia da terapêutica.

Esta foi desde logo uma temática que despertou o meu interesse, pelo que procurei averiguar, junto dos colaboradores do laboratório, se algum dos MM frequentemente preparados suscitava dúvidas aos utentes, tendo-me sido sugeridas várias suspensões orais sobretudo de uso pediátrico. Entre estas, e segundo orientação da Dr.^a Helena Magalhães, ficou determinado que seria vantajoso o desenvolvimento de um FI sobre a suspensão oral de griseofulvina.

Assim, o presente projeto teve como principais objetivos elucidar os utentes da FC acerca do MM adquirido, provendo-lhes informação científica útil e fiável, capaz de promover a sua adequada adesão à terapêutica e de responder às suas interrogações, para deste modo minorar as chamadas e deslocações dos utentes à farmácia. Adicionalmente, procurei expandir o meu conhecimento acerca desta SA, das dermatofitoses, e das suspensões orais de uso pediátrico em farmácia magistral.

1.2. Enquadramento teórico

1.2.1. Medicamentos manipulados em Pediatria

Numa era de industrialização crescente, inclusivamente na indústria farmacêutica, a preparação de MM, tradicionalmente em menor escala e em farmácias comunitárias e hospitalares, mantém-se uma prática comum. A contemporaneidade dos MM assenta sobretudo no facto de constituírem alternativas terapêuticas interessantes aos medicamentos comerciais, em especial na área da Pediatria, cujas características dos doentes exigem prescrições personalizadas e adaptadas a cada criança, geralmente na forma de fórmulas magistrais.²⁷

Efetivamente, a população pediátrica possui necessidades farmacoterapêuticas particulares, que desaconselham à simples adaptação da farmacologia do adulto com base no peso ou superfície corporal, os quais se alteram rapidamente durante o crescimento.²⁸ Para além disso, há a considerar a imprevisibilidade da resposta farmacodinâmica das crianças, assim como os efeitos que medicamentos considerados seguros em adultos podem ter no crescimento e desenvolvimento infantis.²⁸ Esta variabilidade, associada a razões de ordem ética e económica, tem contribuído para a escassez de medicamentos comerciais desenvolvidos para Pediatria.²⁷

Assim, os MM pediátricos surgem muitas vezes para colmatar a inexistência no mercado de dosagens, indicações ou formulações que correspondam às necessidades específicas de cada criança.²⁷ A título exemplificativo, crianças e lactentes com insuficiência cardíaca apenas encontram no mercado português captopril em comprimidos (25 mg, 50 mg e 100 mg), em dosagens superiores às necessárias ao seu baixo peso.^{29,30} Casos como este requerem, pois, o recurso à manipulação, quer a partir de especialidades farmacêuticas existentes no mercado destinadas a adultos, quer a partir de matérias-primas individuais.²⁷

1.2.2. Suspensões orais como forma farmacêutica de uso pediátrico

No universo das FF usadas em farmácia magistral, as que se destinam à administração por via oral são indiscutivelmente as mais comumente prescritas. Tal advém, em grande medida, do facto de esta constituir a via de administração de medicamentos mais fisiológica e, consequentemente, melhor aceite pela maioria dos utentes.³¹

As FF de uso oral podem ser sólidas ou líquidas. As primeiras incluem pós em papéis medicamentosos, granulados, cápsulas e comprimidos, enquanto que as segundas podem ser soluções, emulsões ou suspensões, por vezes também classificadas em subgrupos (e.g. xaropes, elixires, gotas).^{31,32}

Em Pediatria, as FF líquidas, particularmente as soluções e suspensões orais, são as mais apropriadas por, ao permitirem uma fácil deglutição, favorecerem a adesão à terapêutica. Ademais, em função do crescimento da criança e da progressão da doença, possibilitam a rápida adaptação das doses administradas.²⁷ As suspensões orais apresentam ainda, em relação às soluções, a

vantagem de conferirem maior estabilidade às SA e de permitirem mascarar eficazmente o seu sabor desagradável, que nas crianças pode levar facilmente à interrupção da terapêutica.³¹

As suspensões orais líquidas definem-se como “sistemas heterogéneos em que a fase externa ou contínua é líquida ou semissólida e a fase interna ou dispersa é constituída por partículas sólidas insolúveis no meio utilizado”.³³ A condição indispensável ao seu uso é a manutenção da sua estabilidade física, pelo que devem ser formuladas de modo a que as SA não depositem com facilidade e possam ser prontamente reconstituídas por agitação, originando um produto de aspeto homogéneo, sem crescimento de cristais.^{31,33}

Assim, entre os fatores a observar na preparação de suspensões contam-se a tenuidade das partículas suspensas de fármaco sólido, a tendência para formar aglomerados, e a densidade e viscosidade do veículo dispersante, controlada com recurso a agentes viscosificantes (e.g. metilcelulose, hidroximetilcelulose, alginatos, carbómeros) que permitem retardar a sedimentação das partículas sólidas.^{31,33} Já as desvantagens das suspensões orais prendem-se com a ocorrência de fenómenos de aglomeração, com a necessidade de agitação enérgica para homogeneização antes da administração, e com o facto de a exatidão das doses administradas estar dependente dos dois aspetos anteriores.³¹

Em Portugal, entre as suspensões orais de uso pediátrico apenas disponíveis na forma de MM, contam-se a de espironolactona, a de ranitidina, a de trimetoprim, entre outras.^{27,32}

1.2.3. Dermatofitoses

As dermatomicoses, doenças infecciosas da pele, unhas e cabelo causadas por fungos, afetam atualmente mais de 20% a 25% da população mundial, o que as coloca entre as infeções mais comuns a nível global. A sua distribuição, a dos seus agentes etiológicos e a das suas manifestações anatómicas variam com a localização geográfica e com vários fatores culturais e ambientais, sendo de modo geral mais frequentes em regiões de menor estatuto socioeconómico.³⁴ Em função do agente patogénico responsável, as dermatomicoses podem ser divididas em infeções por dermatófitos, por leveduras (menos comuns), ou por bolores (apenas ocasionais, nas unhas dos pés). As primeiras, denominadas dermatofitoses, tinhas ou *tinea*, são as mais prevalentes e carecem de disseminação sistémica.^{35,36}

Os dermatófitos são caracterizados pela sua capacidade de destruir, por meio da queratinase, a queratina presente no cabelo, nas unhas e no estrato córneo da epiderme.³⁵ Conhecem-se atualmente cerca de quarenta espécies diferentes, pertencentes a três géneros (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. e *Epidermophyton* spp.), mas a maioria das dermatomicoses é causada por seis espécies de dermatófitos: *M. canis*, *M. audouinii*, *T. interdigitale*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* e *T. rubrum* (o mais prevalente a nível mundial e principal causa de *tinea corporis*, *pedis*, *cruris* e *unguium*).^{34,35}

As diferentes formas clínicas de dermatofitoses adquirem a sua designação em função da localização anatómica da infeção: *tinea capitis* (no couro cabeludo, principalmente nas crianças), *tinea barbae* (na barba), *tinea cruris* (nas virilhas), *tinea manuum* (nas mãos), *tinea pedis* (nos pés), *tinea unguium* (ou onicomicose, nas unhas) e *tinea corporis* (na pele glabra).³⁷ A dermatofitose mais frequente é a *tinea pedis*, seguindo-se as onicomicoses e *tinea corporis*.³⁶ As manifestações clínicas dependem do agente patogénico, da sua virulência, e dos mecanismos de defesa do hospedeiro, cujos fatores predisponentes como DM, insuficiência venosa crónica, predisposição genética e perturbações imunitárias são também relevantes.^{35,37} No entanto, regra geral, a lesão manifesta-se num anel eritematoso e escamoso de zona central mais clara, cuja gravidade pode variar desde lesões escamosas leves a lesões eritematosas e exsudativas, características de infeções bacterianas secundárias.³⁸

O tratamento farmacológico das dermatofitoses dispõe de uma multiplicidade de agentes antifúngicos tópicos e sistémicos, e depende da identidade do agente patogénico, do quadro clínico, da imunocompetência do doente e do custo-benefício das opções terapêuticas.^{37,39} De forma geral, a terapia tópica é priorizada devido ao menor potencial para efeitos adversos graves (e.g. hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson).⁴⁰ Efetivamente, o tratamento de primeira linha das tinhas *corporis*, *cruris*, *pedis* e *manuum* consiste na aplicação tópica de azóis (e.g. econazol, miconazol, cetoconazol, clotrimazol), alilaminas (e.g. terbinafina), derivados da morfolina (e.g. amorolfina) ou ciclopirox. Alternativamente, recorre-se à via oral, essencialmente com itraconazol, terbinafina e fluconazol, no caso de indivíduos imunocomprometidos ou de infeções muito disseminadas, recorrentes, crónicas ou refratárias à terapia tópica.⁴⁰ De referir que os corticosteroides tópicos são contraindicados no tratamento das dermatofitoses, uma vez que podem suprimir as manifestações físicas da infeção, dificultando o diagnóstico e tratamento.⁴⁰

Já no tratamento de onicomicoses e *tinea capitis*, a principal recomendação é o recurso aos agentes antimicóticos sistémicos. No caso da onicomicose com envolvimento da matriz ungueal, deve optar-se por terbinafina ou itraconazol orais, em associação com um agente tópico (e.g. terbinafina) e desbridamento regular da unha.^{39,40} Por outro lado, se a infeção estiver pouco disseminada, a terapia tópica com amorolfina ou ciclopirox, poderão ser suficientes.⁴⁰

De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Dermatologia Pediátrica, o tratamento da *tinea capitis*, patologia mais comum em crianças, deve basear-se no agente patogénico, recomendando-se a administração oral de griseofulvina em infeções por *Microsporum* spp., enquanto que nas por *Trichophyton* spp. deverá optar-se por terbinafina, itraconazol ou fluconazol orais. Em ambos os casos é aconselhável o tratamento adjuvante com um antifúngico tópico ou agentes antisseborreicos, como champôs de sulfureto de selénio.³⁹

É de referir que na maioria das dermatofitoses, particularmente nas onicomicoses, as recidivas são recorrentes, pelo que é importante alertar os doentes para a necessidade de

conclusão dos tratamentos, independentemente da presença de sintomas. Para além disso, devem ser observados cuidados de higiene para evitar a transmissão da infeção, como a lavagem adequada de fómites (e.g. chapéus, toalhas, pentes), o tratamento de animais de companhia infetados, ou o uso de terapia adjuvante pelo doente e membros da sua família.⁴⁰

1.2.4. Griseofulvina

A griseofulvina é um antibiótico antifúngico, isolado pela primeira vez a partir do micélio de *P. griseofulvum*, sendo produzido igualmente por outras espécies de *Penicillium* spp.^{41,42} Apresenta um reduzido espetro de ação, sendo usada no tratamento de dermatofitoses das unhas, pele e couro cabeludo causadas por *Microsporum* spp., *Trychophyton* spp. e *Epidermophyton floccosum*, nos casos em que a terapêutica tópica é ineficaz ou inadequada.^{43,44} Na tinha do couro cabeludo, é mais eficaz contra *Microsporum* spp. do que *Trychophyton* spp.³⁹ Não apresenta atividade contra *Candida albicans*, *Malassezia furfur*, *Nocardia* spp. ou *Aspergillus* spp.^{43,44} Em medicina veterinária, é também eficaz no tratamento de dermatofitoses, sendo administrada na forma de comprimidos, por via oral.^{45,46}

A griseofulvina exerce o seu efeito fungistático através da inibição da formação dos microtúbulos, o que impede a formação do fuso mitótico e, consequentemente, a mitose dos dermatófitos.⁴³ Inibe também a síntese da parede celular e de ácidos nucleicos.⁴⁷ De forma geral, é um fármaco com um bom perfil de segurança, sendo os efeitos adversos mais comuns náuseas, diarreia, vômitos, mal-estar gástrico e cefaleias; também podem ocorrer reações de fotossensibilidade, erupções cutâneas, agravamento do lúpus eritematoso sistémico (LES) e hepatotoxicidade.^{43,44} Como tal, durante o tratamento é importante um controlo regular dos parâmetros hepáticos e renais, bem como do hemograma completo.^{40,47,48}

As contraindicações incluem os indivíduos com LES, porfíria, doença hepática grave, hipersensibilidade à SA, lactantes e crianças com menos de dois anos de idade.⁴⁴ Por haver evidências da sua teratogenicidade no animal, a griseofulvina também não deve ser administrada a mulheres grávidas. Adicionalmente, no mês seguinte à conclusão do tratamento, as mulheres devem evitar engravidar, sendo que os homens devem evitar procriar nos seis meses posteriores ao mesmo.^{44,45} Por outro lado, a griseofulvina induz o citocromo P450, aumentando a metabolização e reduzindo a eficácia de fármacos como os barbitúricos, anticoagulantes cumarínicos (e.g. varfarina) e contraceptivos orais, o que aconselha ao uso de métodos contraceptivos adicionais durante o tratamento.^{44,49} Outras interações medicamentosas incluem a diminuição da eficácia da griseofulvina na administração concomitante com fenilbutazona, sedativos e hipnóticos, e ainda a ocorrência de reações do tipo dissulfiram com potenciação dos efeitos do álcool, quando ingerido com a griseofulvina.^{44,49}

Este fármaco destina-se à administração oral, e é comercializado na forma micronizada (partículas com 4 µm) em comprimidos e suspensões orais, e na forma ultramicronizada (1 µm) em comprimidos. O tamanho das partículas condiciona a sua absorção, que é quase total nas formulações ultramicronizadas, e variável nas micronizadas (25% a 72%), podendo ser aumentada pela administração com ou após alimentos ricos em lípidos.^{40,47,50} A concentração plasmática máxima é atingida em quatro horas e mantém-se por dez a vinte horas, havendo uma ligação de 84% do fármaco às proteínas plasmáticas.⁴³ A griseofulvina absorvida é depositada nas células basais precursoras da queratina, concentrando-se na nova queratina do estrato córneo da pele, unhas e cabelos, e sendo transportada para fora da epiderme à medida que a queratina infetada é renovada. É metabolizada no fígado e os seus metabolitos são excretados na urina e nas fezes.^{43,44}

Os regimes terapêuticos devem ser ajustados ao doente, podendo variar em função da espessura da queratina no local infetado, do agente patogénico, da FF, da tenuidade da SA, e da idade e peso do doente. Regra geral, as dosagens correspondem às da **Tabela 4**.^{40,48}

Tabela 4. Regimes de dosagem no tratamento de dermatofitoses com griseofulvina.

Dermatofitoses	Griseofulvina		
	Forma ultramicronizada	Forma micronizada	Duração do tratamento
<i>tinea pedis/manuum</i>	660-750 mg/dia	1000 mg/dia	4-8 semanas
<i>tinea corporis/cruris</i>	330-375 mg/dia	500 mg/dia	2-4 semanas
<i>tinea capitis</i>	<u>Crianças:</u> 10-15 mg/kg/dia <u>Adultos:</u> 330-375 mg/dia	<u>Crianças:</u> - CP: 20-25 mg/kg/dia - SO: 15-25 mg/kg/dia <u>Adultos:</u> 500 mg/dia	6-12 semanas
<i>tinea unguium</i>	660-750 mg/dia	1000 mg/dia	4-12 meses

Tabela adaptada de: Gupta AK, & Cooper EA. Update in Antifungal Therapy of Dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008; 166(5-6): 353–367. doi:10.1007/s11046-008-9109-0

CP - Comprimidos; SO - Suspensão oral.

A principal desvantagem da griseofulvina é a longa duração dos tratamentos, que pode diminuir a adesão e tem levado à sua substituição por medicamentos mais recentes. No entanto, esta tem sido o tratamento sistémico mais utilizado nas dermatofitoses devido à larga experiência na sua utilização, ao seu baixo custo, e à existência de suspensões pediátricas.^{47,48}

A griseofulvina figura na lista de medicamentos essenciais da OMS (2019), que contém os medicamentos mais seguros, eficazes e com satisfatória relação custo-benefício para patologias prioritárias.⁵¹ Foi o primeiro fármaco aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para o

tratamento da onicomicose, mas com o surgimento de opções terapêuticas mais eficazes, tornou-se obsoleto.^{39,43} Continua, no entanto, a ser o único antifúngico aprovado para o uso sistémico, sem restrições, nas dermatofitoses em crianças, constituindo a primeira linha de tratamento nos Estados Unidos da América, em especial contra as tinhas do couro cabeludo.³⁹

Em Portugal, a griseofulvina apenas está disponível comercialmente na forma de comprimidos de uso veterinário (Oranfungil®), para o tratamento de dermatofitoses em cães e gatos.^{46,52} Para uso humano não existem especialidades farmacêuticas comercializadas desde a revogação do AIM do Grisovin®.^{30,44} No entanto, a griseofulvina pode ser dispensada na forma de MM, nomeadamente como suspensão oral, sendo passível de comparticipação.²⁰

1.3. Métodos

Para a implementação e execução do projeto foi elaborado um FI relativo à suspensão oral de griseofulvina, preparada no laboratório 2 da FC, que pode ser consultado em anexo (**Anexos 1 e 2**). Os tópicos a incluir no FI foram selecionados, sob orientação da Dr.^a Helena Magalhães, em conformidade com a informação geralmente abordada em FI de medicamentos comerciais. Adicionalmente, procurou-se que estes promovessem o uso e armazenamento corretos do MM, e respondessem às dúvidas mais recorrentes dos utentes. Assim, o FI elaborado versa sobre: a composição qualitativa do MM (com informação acerca da SA e referência aos excipientes), as contraindicações ao seu uso, a forma correta de tomar o MM, os efeitos adversos mais comuns, as possíveis interações com alimentos ou com outros medicamentos, a abordagem em caso de sobredosagem, o prazo de validade, as condições de conservação e recomendações gerais.

Por ter como público-alvo os utentes da FC que adquirem este MM, ainda que mantenha o rigor científico, a linguagem empregue na redação do FI é simples, por forma a ser facilmente compreensível por todos. Não obstante, em caso de persistirem dúvidas, o folheto encoraja o utente a contactar a FC, incluindo para tal a morada e contactos da farmácia.

1.4. Resultados e Conclusões

Antes da sua distribuição, toda a informação contida no FI foi revista pela Dr.^a Helena Magalhães e pelas responsáveis do laboratório 2, tendo o *feedback* obtido sido positivo, quer quanto à pertinência dos conteúdos, quer quanto à sua apresentação. Após a sua aprovação, os FI foram impressos na farmácia, em folhas de tamanho A5, para serem distribuídos de forma permanente na FC com o respetivo MM.

À data da conclusão do estágio, os folhetos não haviam ainda sido distribuídos, o que impossibilita a avaliação do seu real impacto junto dos utentes. No entanto, em função da informação neles contida, é expectável uma resposta positiva. Já por parte dos colaboradores da

FC com quem partilhei o FI, o *feedback* foi francamente satisfatório, e constituiu uma oportunidade para discutir, aprender e relembrar conteúdos.

O projeto permitiu-me ainda consolidar e aprofundar conhecimentos acerca das suspensões orais, das dermatofitoses e da griseofulvina, e refletir acerca da relevância da comunicação em saúde e do seu papel na promoção do uso responsável do medicamento e da adesão à terapêutica.

Considero, pois, que os objetivos do projeto foram alcançados. Não obstante, será interessante avaliar futuramente a resposta e apreciação dos utentes, e o impacto nos seus comportamentos.

2. Aplicação Cutânea de Pós de Podologia

2.1. Enquadramento prático e objetivos

À semelhança do exposto para a suspensão oral de griseofulvina, este projeto enquadra-se no contexto da comunicação em saúde e da necessidade de fornecer aos utentes da FC informação relevante sobre o seu MM, de modo a promover uma terapêutica eficaz.

O interesse sobre o tema surgiu aquando da preparação de alguns pós de podologia no laboratório de manipulação, por se me afigurarem MM cujo correto uso suscitaria algumas interrogações. Efetivamente, após diálogo com a Dr.^a Helena Magalhães concluiu-se que seria benéfica a elaboração de um FI que esclarecesse o método de aplicação destes MM.

Os objetivos traçados foram a ampliação de conhecimentos acerca do tema e, sobretudo, a disponibilização aos utentes de informação fidedigna acerca da correta aplicação de pós de podologia, de modo a evitar a necessidade de contactar frequentemente a FC.

2.2. Enquadramento teórico

2.2.1. Pós como forma farmacêutica de uso tópico em Podologia

No âmbito da formulação magistral em podologia, são várias as FF empregues, quer para administração por via cutânea, quer por via oral, sendo esta última menos utilizada. As preparações que se destinam à aplicação tópica podem ser sólidas (pós), semissólidas (pastas, cremes, pomadas e geles) ou líquidas (soluções, emulsões e suspensões).⁵³

Os pós são “preparações farmacêuticas constituídas por partículas sólidas, livres, secas e mais ou menos finas, que apresentam uma certa homogeneidade no que se refere às suas dimensões”.⁵⁴ Podem ser constituídos por uma (pós simples) ou mais SA (pós compostos), e conter ou não excipientes e outros adjuvantes. Em função da via de administração a que se destinam, podem distinguir-se várias classes (e.g. pós para a preparação de líquidos orais, pós de administração oral), sendo que os que se destinam ao uso externo podem ser acondicionados em frascos pulverizadores e recipientes pressurizados multidose, ou em papéis medicamentosos unitários.⁵⁴ No primeiro caso, derivado da dificuldade de medição exata das doses, os pós

dispensados apresentam geralmente fraca atividade farmacológica, como sucede com os antissépticos de aplicação tópica, que são os pós mais frequentemente utilizados em podologia.^{53,55}

Os pós de aplicação local ou tópica devem ainda observar alguns requisitos, como o facto de fluírem facilmente das embalagens, poderem ser eficazmente espalhados na pele ou mucosas, e não serem passíveis de provocar irritação cutânea.⁵⁵ Adicionalmente, se se destinarem à aplicação em feridas abertas ou pele muito lesada, devem ser estéreis.⁵⁴

2.2.2. Patologias mais comuns em Podologia

A podologia é a área da saúde que se dedica à investigação, prevenção, diagnóstico e tratamento de alterações que atingem o pé, sejam estas do foro estrutural, dérmico ou funcional.⁵⁶ As principais patologias que afetam o pé e os membros inferiores têm um impacto significativo no bem-estar das pessoas, pelo que é importante prevenir, diagnosticar precocemente e procurar tratamento. Tal é especialmente relevante para os indivíduos que, em função da sua faixa etária (crianças e idosos), atividade (e.g. prática de desporto) ou estado de saúde geral (e.g. DM), apresentam maior tendência para desenvolver alterações patológicas.⁵⁷

Entre as alterações do pé mais frequentes em podologia contam-se: as onicomicoses (*tinea unguium*), as onicocriptoses (ou “unha encravada”) e as onicogrifoses (espessamento da unha), o “pé de atleta” (*tinea pedis*), a hiperidrose e a bromidrose plantares, a hiperqueratose (calos e calosidades), a xerose cutânea (ressecamento extremo da pele), as verrugas plantares, as feridas e úlceras, a fascite plantar, o pé diabético e as alterações estruturais (e.g. pé cavo, pé plano e dedos em garra).^{57,58,59}

2.2.3. Hiperidrose e bromidrose plantar

No que respeita às fórmulas magistrais em podologia, os pós de aplicação cutânea surgem muito frequentemente indicados para o tratamento da hiperidrose e bromidrose plantar.⁶⁰

A hiperidrose corresponde ao aumento excessivo e anormal da produção de suor, desproporcional ao necessário para a termorregulação, e causado pela hiperestimulação das glândulas sudoríparas écrinas inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso autónomo.^{61,62} Ocorre com semelhante prevalência em ambos os sexos e pode manifestar-se em qualquer idade, sendo no entanto mais comum em jovens (dos 18 aos 39 anos) e menos prevalente após os 65 anos de idade.⁶¹ A hiperidrose pode ser generalizada, mas a maioria dos casos é focal e envolve zonas de elevada densidade écrina, como as axilas, as palmas das mãos, as plantas dos pés e a região craniofacial.⁶²

Quanto à sua etiologia, a hiperidrose pode ser primária ou, menos frequentemente, secundária a determinadas patologias (e.g. linfomas, tuberculose, obesidade, hipertireoidismo e

DM), condições fisiológicas (e.g. menopausa e gravidez) ou fármacos (e.g. antipiréticos, hipoglicemiantes, antieméticos, antidepressivos tricíclicos, ansiolíticos e antipsicóticos).⁶¹

A hiperidrose plantar é tipicamente primária e idiopática, bilateral e com distribuição simétrica da sudorese.^{60,63} Embora não se trate de uma condição grave, pode ser extremamente incomodativa e representa uma carga social e psicológica considerável, limitativa da qualidade de vida e bem-estar do doente. Além disso, a humidade persistente potencia a maceração da pele, podendo levar ao aparecimento de afeções cutâneas, tais como: queratólise puntata (infecção da superfície plantar caracterizada pela presença de depressões), verrugas, dermatites de contacto, dermatomicoses, onicocriptose, candidíase cutânea, lesões intertriginosas e bromidrose.^{60,62,63}

A bromidrose é uma condição crónica, mais comum no sexo masculino, caracterizada pela libertação de um odor corporal anormal e extremamente desagradável, que resulta da degradação bacteriana das secreções sudoríparas das glândulas écrinas ou apócrinas.^{63,64} Como tal, é agravada por sudorese excessiva, má higiene e distúrbios promotores do crescimento bacteriano (e.g. DM, obesidade, eritasma).⁶³ A bromidrose apócrina, que ocorre geralmente nas regiões axilares, mamilares e genitais, é a mais comum, uma vez que a natureza oleosa das secreções apócrinas faz com que a sua decomposição pelas bactérias saprófitas da pele resulte em metabolitos voláteis com odor desagradável, como a amónia e ácidos gordos de cadeia curta, sendo o mais abundante o ácido (E)-3-metil-2-hexenóico.⁶³ Já o suor écrino, essencialmente constituído por água e eletrólitos, não constitui um substrato para as bactérias. A bromidrose écrina resulta, por isso, da degradação bacteriana da queratina amolecida pelo suor, de patologias subjacentes, ou da ingestão de determinados medicamentos (e.g. brometos, penicilina) e alimentos (e.g. álcool, caril, cebola, alho).⁶³

O mecanismo da bromidrose plantar, de natureza écrina, não está ainda esclarecido, mas crê-se que seja secundário à hiperidrose, com a sudorese excessiva a criar um ambiente propício ao desenvolvimento de bactérias que degradam a queratina plantar, particularmente nas zonas interdigitais, libertando-se um odor fétido.^{60,63} Para além dos fatores agravantes já referidos, a bromidrose plantar pode ainda ser exacerbada pelo uso prolongado de meias e calçado, que impede a ventilação e contribui para o aumento da humidade local.^{63,64}

Dado o impacto psicossocial quer da bromidrose quer da hiperidrose plantar, o seu controlo e tratamento são importantes para a qualidade de vida dos doentes. A opção terapêutica de primeira linha para a hiperidrose plantar é o uso tópico de agentes antitranspirantes, geralmente sais de metais. Outras incluem o uso tópico ou oral de agentes anticolinérgicos (e.g. glicopirrolato), a iontoforese, a aplicação intradérmica de toxina botulínica A (dolorosa e pouco eficaz na região plantar), a termólise por microondas (MiraDry[®]) e, em casos mais graves, a intervenção cirúrgica (simpaticectomia lombar endoscópica, menos recomendada no pé pela sua natureza invasiva e efeitos secundários).^{62,63,65,66}

Os agentes antitranspirantes com sais de metais, geralmente de alumínio, podem ser encontrados no mercado essencialmente na forma de geles, cremes, *roll-on*, aerossóis, toalhitas ou pós cutâneos. Os sais metálicos de alumínio têm ação adstringente, interagindo com os mucopolissacarídeos presentes no suor, precipitando e causando obstrução dos ductos sudoríparos das glândulas écrinas. Estas, no entanto, permanecem funcionais, sendo necessário reaplicar o produto após a renovação epidérmica ou lavagem.^{60,64,66,67}

Geralmente, os casos menos graves de hiperidrose são bem controlados com antitranspirantes comerciais de cloreto de alumínio ou de cloreto de alumínio hexa-hidratado (mais eficaz) em concentrações até 12,5%. Já os casos mais graves podem exigir a prescrição de fórmulas galénicas com cloreto de alumínio hexa-hidratado em concentrações de 10% a 15% (para a hiperidrose axilar) ou até 30% (para a hiperidrose palmar e plantar), com resultados satisfatórios em cerca de uma semana.^{66,67} O principal fator limitante no tratamento com cloreto de alumínio é a irritação da pele, mas em muitos casos esta é leve e pode ser minimizada com a aplicação do produto à noite, quando a sudorese é mínima, devendo este, no entanto, permanecer no local por seis a oito horas. A irritação pode ainda ser controlada com a aplicação de cremes de hidrocortisona a 1%, na manhã seguinte ao tratamento.^{66,67}

Na elaboração de fórmulas magistrais para tratamento de casos mais graves de hiperidrose e bromidrose plantar, para além de agentes adstringentes é útil incluir ainda outros componentes, como sejam: agentes antissépticos com propriedades fungistáticas e bacteriostáticas (e.g. ácido bórico e ácido salicílico); agentes absorventes e secantes (e.g. carbonato de zinco, óxido de zinco e talco) para a absorção e eliminação de água e de produtos metabólicos com mau odor; ou ainda agentes desodorizantes, refrescantes e antipruriginosos, como o mentol.^{32,60}

Complementarmente aos tratamentos supracitados, a adoção de alguns comportamentos e hábitos de higiene é essencial para prevenir e melhorar a sintomatologia, e controlar a sudorese e o odor plantar. Assim, as principais recomendações passam por lavar diariamente os pés com sabões antissépticos, secá-los muito bem, em especial nas zonas interdigitais, e aplicar pós antissépticos absorventes (ou outros adequados) na pele e no interior dos sapatos. Quando usado, o calçado deve ser confortável e arejado, evitando-se materiais sintéticos, e trocando-o regularmente. Já as meias devem ser absorventes, de tecidos naturais como algodão, e trocadas periodicamente, em especial se estiverem húmidas. Podem usar-se ainda palmilhas com desodorizantes, tendo o cuidado de secá-las entre utilizações.^{60,68}

2.3. Métodos

O FI elaborado foi redigido com linguagem clara e simples, auxiliada por imagens exemplificativas explícitas, por forma a que a informação útil incluída fosse da compreensão de todos os utentes. Por outro lado, uma vez que se pretendia que o FI fosse relevante e aplicável às

várias formulações de pós de podologia preparadas no laboratório de manipulação da FC, as recomendações incluídas são de carácter geral e centram-se no modo de aplicação do MM, nas condições de conservação e em algumas advertências que pretendem promover um uso seguro do MM. São ainda incluídos os contactos e morada da FC, sendo incentivado o contacto em caso de persistência de dúvidas.

O FI foi impresso em tamanho A5, frente e verso (**Anexos 3 e 4**), para facilitar a sua distribuição com os MM dispensados na farmácia.

2.4. Resultados e Conclusões

O FI concebido foi muito bem recebido pela Dr.^a Helena Magalhães e colaboradores do laboratório, em especial no que toca à clareza da informação e à escolha das imagens ilustrativas. A inclusão de conteúdo pertinente, exposto de forma clara e perceptível, no FI que passou a ser distribuído como complemento aos MM constitui uma vantagem para os utentes, que passam a estar munidos de informação útil à promoção da correta aplicação dos pós de podologia e do seu armazenamento. Paralelamente, a FC beneficia da promoção da saúde dos seus utentes, bem como da redução do volume de chamadas para esclarecimento de dúvidas.

A realização deste projeto foi ainda uma oportunidade para aprofundar os meus conhecimentos acerca das patologias mais comuns e dos pós de aplicação cutânea em podologia, que pude inclusivamente aplicar no aconselhamento e dispensa ao balcão de produtos destinados ao controlo da hiperidrose e bromidrose plantar.

Assim, considero que foram cumpridos os objetivos estabelecidos para este projeto.

Projeto II – Ivermectina: um agente antiparasitário e suas potenciais utilizações

3.1. Enquadramento prático e objetivos

A promoção do uso seguro e racional do medicamento faz parte das responsabilidades do farmacêutico, que deve orientar o utente nesse sentido, fornecendo-lhe informação pertinente, clara e rigorosa, e contribuindo assim para a eficácia da terapêutica e para o seu bem-estar e saúde. Como tal, é crucial que o farmacêutico se mantenha constantemente atualizado.

Uma vez que um dos objetivos da unidade curricular de Estágio passava pela realização de uma formação interna na farmácia comunitária, esta constituiu uma oportunidade para prover os colaboradores da FC com informação útil acerca de um tema que fosse do seu interesse, no sentido de promover o melhor atendimento possível aos utentes da farmácia. Nesse sentido, procurei averiguar junto da equipa do balcão que assuntos seria útil abordar.

Sendo a FC uma farmácia onde se produzem muitos MM, e cuja dispensa suscita por vezes dúvidas, o maior interesse recaiu sobre estes. Entre os vários temas discutidos, o que mais captou a minha atenção foi a ivermectina, por ter verificado que esta SA é utilizada pela FC na preparação de MM dirigidos a variadas patologias, como a rosácea, a escabiose e, mais recentemente, a COVID-19. Na verdade, o tema tornou-se especialmente aliciante por ser alvo de um crescente interesse por parte da comunidade científica, da comunicação social e da população em geral, no âmbito da atual pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Assim, e sob orientação da Dr.^a Catarina Mesquita, considerou-se pertinente a realização da formação interna acerca desta temática.

Os principais objetivos do projeto foram o aumento dos meus conhecimentos e a atualização da equipa do balcão da FC acerca da ivermectina e do seu papel na prevenção e/ou tratamento das patologias mencionadas, de modo a permitir a sua dispensa informada ao utente.

3.2. Enquadramento teórico

3.2.1. Ivermectina: um fármaco com enorme potencial

A ivermectina é um dos fármacos com atividade antiparasitária mais usados em todo o mundo, quer na medicina veterinária, quer na medicina humana.⁶⁹ Na verdade, em função da sua segurança e versatilidade, será equiparável à penicilina e à aspirina no impacto que tem vindo a demonstrar a nível global, merecendo o título de “droga maravilha”.⁷⁰ O reconhecimento da sua relevância chegou mesmo a valer a Satoshi Ōmura e a William Campbell o prémio Nobel da Medicina ou da Fisiologia em 2015, cerca de trinta e cinco anos após a sua descoberta.⁶⁹ Em 2019, foi também incluída na lista de medicamentos essenciais da OMS.⁵¹

Efetivamente, em 1970, Satoshi Ōmura isolou do solo japonês uma amostra de bactérias da espécie *Streptomyces avermitilis*, até então desconhecida. Esta foi enviada para William Campbell, investigador nos laboratórios da *Merck, Sharpe & Dome* (MSD), que comprovou a sua ação antiparasitária, devida à presença de uma família de lactonas macrocíclicas que foram apelidadas de avermectinas, das quais identificou quatro: as avermectinas A₁, A₂, B₁ e B₂. A ivermectina é um derivado sintético da avermectina B₁, constituído por 80% da variante B_{1a} e 20% da B_{1b}.^{69,70}

Inicialmente, a ivermectina revelou-se bastante eficaz, quer na administração oral, quer parentérica, contra parasitas nematodes em animais. Para além disso, verificou-se que possuía atividade contra vários artrópodes, o que lhe valeu a designação de primeiro agente endectocida, por ser eficaz contra endoparasitas (e.g. *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma braziliense*, *Cochliomyia hominivorax*) e ectoparasitas (e.g. artrópodes, ácaros, piolhos).^{69,70,71} Assim, a ivermectina chegou ao mercado veterinário em 1981, e no final dessa década tornara-se o produto veterinário mais vendido em todo o mundo.⁶⁹ Desde então é um fármaco *blockbuster*, rendendo anualmente mais de mil milhões de dólares em vendas.⁷⁰

Em humanos, a ivermectina revelou-se extremamente eficaz, segura e prática (uma única dose oral anual de 150 µg/kg) no tratamento da oncocercose (causada por *Onchocerca volvulus*), e da filariose linfática (causada por *Wuchereria bancrofti*), que afetam milhões de indivíduos em África e na América Latina.^{69,70} Em 1987 iniciou-se o Programa de Doação de Mectizan® (ivermectina), com a MSD a comprometer-se a disponibilizar o medicamento “tanto quanto necessário e pelo tempo necessário”, para a eliminação global da oncocercose.⁷² Hoje, o programa alcança mais de quatrocentos milhões de pessoas anualmente e conseguiu já a eliminação da doença em quatro países (Equador, Guatemala, Colômbia e México).⁷²

Desde então, a ivermectina tem vindo a provar o seu estatuto de “droga maravilha”, revelando um leque alargado de potenciais aplicações na medicina humana e veterinária, em função da sua atividade endectocida, antivírica, antibacteriana, antimalárica e anticancerína.^{69,73} Como endectocida tem sido usada no tratamento da estrogiloidíase, ascaridíase, *larva migrans* cutânea, gnatostomíase e tricuriase, bem como para tratamento oral da pediculose e escabiose.^{70,74} Enquanto antivírico, tem mostrado potencial contra vírus de ácido ribonucleico (RNA) (e.g. o vírus influenza A, o Zika, o da imunodeficiência humana, o do Nilo Ocidental, o de Newcastle, o da febre amarela, o da dengue, e mais recentemente o SARS-CoV-2) e de ácido desoxirribonucleico (DNA) (e.g. circovírus porcino, o poliomavírus BK e o vírus da pseudorraiva).⁷³ Assim, a ivermectina apresenta um enorme potencial terapêutico, ainda em exploração. Eventualmente, pode vir a revelar-se tão útil e relevante como no caso da oncocercose.⁶⁹

3.2.2. Mecanismo de ação antiparasitário

A ivermectina é um agente antiparasitário com atividade endectocida, que atua por ligação seletiva a recetores dos neurotransmissores que atuam nas sinapses motoras periféricas dos parasitas: o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA). O fármaco liga-se aos canais aniónicos de cloreto mediados por glutamato que existem nos neurónios pós-sinápticos dos músculos da faringe, trato reprodutivo feminino, poros excretores e nervos motores no caso dos parasitas nematodes, e dos músculos e nervos motores no caso dos ectoparasitas. Esta ligação resulta na abertura dos canais de cloreto, com consequente aumento da libertação de GABA pelo neurónio pré-sináptico e também da ligação do GABA ao neurónio pós-sináptico, conduzindo ao influxo de iões cloreto, hiperpolarização e supressão da condução do impulso nervoso, que resultam na paralisia e morte do parasita.^{70,71}

Nos mamíferos, os canais aniónicos mediados por glutamato e GABA encontram-se apenas no sistema nervoso central. Assim, como a ivermectina não consegue atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE), é bem tolerada por mamíferos, paralisando apenas parasitas.^{70,71}

3.2.3. A realidade portuguesa

Em Portugal, a ivermectina é comercializada essencialmente como antiparasitário de uso veterinário, existindo na forma de gel, de solução injetável, oral ou tópica, de comprimidos para mastigar, e de pasta oral, sendo destinada a espécies de suínos, ovinos, bovinos, caninos e felinos para o tratamento de várias parasitoses.⁷⁵ Já para humanos há apenas um medicamento autorizado e comercializado: Soolantra[®], um creme dos Laboratórios Galderma, S.A. contendo 1% de ivermectina, que é um MSRM indicado no tratamento da rosácea.^{30,76}

Conforme anteriormente mencionado, e mediante prescrição médica, podem preparar-se MM com ivermectina em farmácias comunitárias. Na FC são preparadas cápsulas de ivermectina para administração oral, quer para o tratamento da escabiose, quer para prevenção da COVID-19, bem como cremes ou geles para uso tópico na rosácea pápulo-pustular. Os MM com ivermectina não são comparticipados.²⁰

3.2.4. Rosácea pápulo-pustular

A rosácea é uma dermatose inflamatória crónica e recorrente da face, cuja prevalência é estimada entre 2% e 22%, sendo que na população ocidental rondará os 10%.^{77,78} É mais comum em indivíduos com pele clara, entre os trinta e os cinquenta anos de idade, mas pode acometer vários grupos etários, incluindo crianças.⁷⁷ Não obstante a existência de dados contraditórios entre diferentes populações, parece ser mais prevalente no sexo feminino, mas com as formas mais graves a afetar sobretudo os homens.⁷⁷ Trata-se, pois, de uma doença de elevada preponderância, muitas vezes subdiagnosticada, para além de deformante e estigmatizante, que afeta significativamente a autoestima, a saúde psicológica e o bem-estar dos doentes, com repercussões na sua vida social e profissional e, logo, na sua qualidade de vida.^{77,78,79}

A rosácea afeta essencialmente a região central da face (bochechas, testa, queixo e nariz), sendo as principais manifestações clínicas eritema persistente e recorrente, pápulas e pústulas inflamatórias, e telangiectasia (vasodilatação superficial). Podem ainda verificar-se alterações fimatosas (espessamento cutâneo causado por hipertrofia das glândulas sebáceas) em especial no nariz (rínofima), edema, sensibilidade e irritação cutâneas, intolerância ao calor e às diferenças de temperatura, pele seca ou descamativa, e sensação de ardor ou picada. Frequentemente há envolvimento ocular com sensação de corpo estranho, fotofobia, lacrimejo, vermelhidão, inflamação da pálpebra, xeroftalmia, visão turva e, em casos raros, perda de visão.^{78,79,80}

Em função dos elementos clínicos predominantes, esta patologia pode ser classificada em quatro subtipos: a rosácea eritemato-telangiectásica (caracterizada por eritema persistente), a pápulo-pustular (com presença de pápulas e pústulas inflamatórias, associadas a eritema), a fimatosa (com alterações fimatosas e nodularidades superficiais, em particular no nariz), e a ocular (marcada por conjuntivite, blefarite e manifestações cutâneas).^{78,79,80} No entanto, como estes

subtipos frequentemente se sobrepõem e variam ao longo do tempo, o painel do *International Rosacea Consensus* (ROSCO) sugeriu recentemente uma abordagem fenotípica, baseada nas manifestações clínicas individuais de cada doente, mas esta é ainda pouco aplicada.^{77,78}

A etiologia da rosácea é complexa, multifatorial e ainda não totalmente compreendida, mas as evidências apontam para o envolvimento de fatores genéticos e alterações nos mecanismos que regulam a neurovascularização cutânea e a imunidade inata e adaptativa.^{78,79,80} Estas alterações despoletam a ativação de cascatas inflamatórias, resultando em inflamação e em modificações na vasculatura facial.⁸¹ Parece haver também um papel importante dos ácaros *Demodex folliculorum*, que fazem parte da microbiota comensal da pele, mas aparecem em quantidades exacerbadas em doentes com rosácea pápulo-pustular (RPP). Nesses casos, os ácaros *Demodex* ativam uma resposta imune via *toll-like receptors 2* (TLR-2), o que resulta na libertação de mediadores pro-inflamatórios que contribuem para as alterações inflamatórias.^{77,82}

O tratamento da RPP passa essencialmente pelo controlo das pápulas e pústulas inflamatórias. Nos casos ligeiros a moderados, este passa primeiramente pela terapêutica tópica com ácido azelaico, metronidazol ou ivermectina. Já nos casos mais graves ou que não respondem ao tratamento tópico, recorre-se à administração oral de antibióticos tetracíclicos ou isotretinoína, em associação ou não com os fármacos tópicos.^{82,83} Por vezes utilizam-se também métodos físicos (e.g. laser e luz pulsada) nas manifestações vasculares.^{79,83}

Na RPP, crê-se que a ivermectina tópica a 1% possua um duplo mecanismo de ação, com atividade anti-inflamatória e acaricida contra os ácaros *Demodex*, o que a tornaria um tratamento mais etiológico e com menor potencial para recidivas do que outras opções terapêuticas que têm apenas ação anti-inflamatória.^{82,84} Efetivamente, há relatos de uma diminuição significativa da expressão dos fatores inflamatórios interleuquina 8 (IL-8), TLR-4, catelicidina LL-37 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) após tratamento por seis a doze semanas com ivermectina.⁸⁴ No entanto, falta provar o benefício acaricida da ivermectina em ensaios clínicos randomizados.⁸²

Não obstante, as atuais evidências para o uso tópico de ivermectina no tratamento da RPP em adultos são consideradas fortes, nomeadamente pelas quatro principais diretrizes/consensos para o tratamento da rosácea, a saber: *Canada clinical practice guideline* (2016), *China Rosacea Consensus* (2016), ROSCO (2017) e *Swiss S1 guideline* (2017).^{77,82,78,84} Os esquemas terapêuticos variam entre diretrizes, de acordo com as necessidades do doente e a apresentação clínica.^{77,78,82,84} De referir que a ivermectina é bem tolerada, e em alguns estudos revelou evidência moderada da sua maior eficácia em comparação com o ácido azelaico (gel a 15%) e com o metronidazol (creme a 0,75%).^{80,82,83}

Quanto à posologia, a ivermectina tópica a 1% deve ser aplicada uma vez por dia, por um período máximo de quatro meses. A aplicação deve ser em camada fina, evitando-se as mucosas, lábios e olhos; as mãos devem ser seguidamente lavadas. Usa-se uma quantidade de

medicamento do tamanho de uma ervilha em cada uma das seguintes zonas da face: nariz, queixo, testa e bochechas. O ciclo de tratamento pode ser repetido, exceto se não se verificarem melhorias em três meses.⁷⁶

Independentemente do subtipo, a intervenção não farmacológica na rosácea, nomeadamente por parte do farmacêutico, é essencial e deve passar por instruir o doente quanto à evicção de determinados comportamentos e fatores agravantes ou desencadeantes.^{79,81} Entre estes, contam-se as mudanças extremas de temperatura, certos alimentos (e.g. álcool, cafeína, picantes, bebidas quentes), a exposição à luz ultravioleta, produtos cosméticos irritantes (e.g. os com acetona, propilenoglicol, mentol, cânfora ou fragrâncias), exercício físico, a menstruação e a menopausa, o *stress* psicológico e certos medicamentos (e.g. sildenafil, bloqueadores beta adrenérgicos, nitratos, niacina).^{80,81} Os doentes devem ainda ser encorajados a manter um diário dos fatores que despoletam ou agravam os sintomas, a aplicar diariamente protetor solar, e a fazer uma adequada limpeza e hidratação da pele. Podem ainda aplicar produtos cosméticos camuflantes cerca de dez minutos após os fármacos tópicos.^{80,81}

3.2.5. Escabiose

A escabiose ou sarna é uma doença altamente contagiosa causada pela deposição dos ovos do ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* na epiderme, desencadeando um prurido intenso e generalizado, que é mais frequente à noite. O prurido resulta duma reação de hipersensibilidade tardia ao parasita e seus produtos (fezes, ovos e saliva), com início cerca de três a seis semanas após a infeção, ou um a quatro dias em caso de reinfestação, podendo prolongar-se por várias semanas após o ácaro ser eliminado.^{85,86} A transmissão é mais habitual por contacto cutâneo direto com indivíduos infetados, mas também é possível por contacto sexual ou através de fómites (e.g. roupas contaminadas).^{86,87} De referir que indivíduos assintomáticos são capazes de transmitir o parasita até à sua total eliminação.⁸⁶

As manifestações clínicas incluem pápulas eritematosas de pequenas dimensões, frequentemente situadas em áreas intertriginosas, como axilas, pescoço, virilhas e região interdigital. Também podem observar-se sulcos acarinos (lesões patognomónicas), que se assemelham a finas linhas vermelho-acastanhadas com cerca de dois a quinze milímetros. Nas crianças, são afetadas principalmente o rosto e a cabeça, o pescoço, as plantas dos pés e as palmas das mãos.^{85,86}

A escabiose é uma doença comum em todo o mundo, estimando-se que afete mais de 130 milhões de pessoas, com impacto significativo na qualidade de vida dos afetados, que são maioritariamente crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos, especialmente em regiões mais desfavorecidas. Tal deve-se à maior prevalência de aglomerados populacionais e à falta de condições de higiene e de cuidados de saúde.⁸⁵ Nos países industrializados, os locais mais

propícios ao surgimento de surtos são as instituições de cuidados continuados, os lares de idosos, as creches e os estabelecimentos prisionais.^{86,87}

Para além da escabiose clássica, cuja apresentação clínica foi já descrita, determinados indivíduos podem desenvolver uma forma grave da doença denominada escabiose crostosa ou norueguesa. Incluem-se neste grupo pessoas com incapacidade mental ou física, as imunocomprometidas (e.g. com leucemia ou infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana), as malnutridas, as crianças e os idosos.⁸⁶ Na escabiose crostosa os ácaros são muito mais numerosos do que na clássica, pelo facto de o sistema imunitário do hospedeiro não ter capacidade para suprimir a sua proliferação.^{86,88} Surgem, pois, crostas e escamas espessas na pele, contendo os inúmeros ácaros e seus ovos. Nestes casos mais contagiosos, e para prevenir surtos, o tratamento deve ser rápido e agressivo.^{86,87}

Como consequência do intenso prurido, os doentes têm tendência a coçar a pele, podendo originar eczema e criar condições para o aparecimento de infeções bacterianas (por exemplo, por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*), podendo estas levar a impetigo ou glomerulonefrite aguda.^{86,89} Ademais, não é de descurar o impacto psicológico que a estigmatização social pode ter nos doentes.⁸⁶

Os principais objetivos do tratamento são a eliminação dos ácaros e a limitação da transmissão. Como tal, para além do doente, também os seus potenciais contactos devem ser tratados em simultâneo. No que toca à escolha da terapêutica, esta será feita em função das manifestações clínicas e severidade da doença, da idade do doente, dos fármacos aprovados localmente e do seu custo. As opções terapêuticas existentes são essencialmente de aplicação tópica, e constituem a primeira linha de tratamento: permetrina a 5%, crotamiton a 10%, enxofre entre 5% e 10%, lindano a 1% e benzoato de benzilo a 25%. De modo geral, a permetrina a 5% é considerada a solução mais segura e eficaz, tanto em adultos como em crianças a partir dos dois meses de idade, mas não é comercializada em Portugal, podendo no entanto ser obtida por manipulação.^{85,86,90}

A ivermectina é a única opção sistémica, sendo também muito eficaz no tratamento da sarna clássica ou crostosa, apesar de não aprovada pela FDA. Ainda assim, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) considera-a opção de primeira linha nos surtos institucionais, na sarna crostosa, e nos casos em que a terapêutica tópica é inadequada ou ineficaz.^{86,90} Não obstante a sua eficácia contra os estágios adultos dos ácaros, a ivermectina não é ovicida, pelo que uma dose única pode ser insuficiente para a erradicação completa dos parasitas. Assim, na escabiose clássica recomenda-se uma dose oral única de 200 µg/kg, reforçada uma a duas semanas depois, enquanto que na escabiose crostosa é recomendado o uso de várias doses de ivermectina oral (três, cinco ou sete tomas dependendo da gravidade da doença) em monoterapia ou em combinação com um fármaco tópico.^{85,86,90}

Quanto a recomendações que devem ser dirigidas ao doente no seu uso, é de referir que a ivermectina deve ser tomada preferencialmente ao final do dia, de modo a atingir a concentração máxima de superfície durante a noite e permanecer em contacto com a pele por mais tempo. Para além disso, por ser secretada preferencialmente pelas glândulas sebáceas, devem evitar-se banhos quentes ou lavagens após a toma, para não dissolver os lipídios da superfície da pele contendo o fármaco.^{85,86}

No tratamento da sarna, imperativos são ainda os cuidados não farmacológicos, como a evicção de contacto com fómies e indivíduos infetados, a lavagem da roupa de cama e pessoal usada antes do tratamento a temperaturas elevadas (superiores a 50°C) ou, em alternativa, o seu armazenamento em sacos de plástico por um mínimo de setenta e duas horas.⁸⁶

3.2.6. O potencial na COVID-19

Em 2020, a COVID-19 foi declarada emergência de saúde global pela OMS. Trata-se de uma doença infecciosa respiratória provocada pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA de cadeia simples, cujo comportamento e patogenicidade não são ainda totalmente compreendidos. O primeiro caso remonta a dezembro de 2019, mas a doença rapidamente alastrou a todos os continentes, tendo-se já registado milhões de casos e mortes, para além do pesado impacto socioeconómico.^{91,92}

Atualmente, apesar dos programas de vacinação contra a COVID-19 e da implementação de medidas de saúde pública, continua a existir uma grande necessidade de terapias eficazes. Alguns fármacos, como anti-inflamatórios (e.g. dexametasona), antivíricos (e.g. remdesivir) e anticorpos monoclonais (e.g. tocilizumab) têm demonstrado algum benefício em diferentes estágios da doença, mas a procura por opções mais viáveis continua a ser relevante.⁹³

Por se tratar de um fármaco amplamente disponível, de fácil administração e com um largo espetro de ação, a ivermectina tem sido adotada como terapia oral na COVID-19.⁹³ O interesse surgiu essencialmente com base num estudo *in vitro* levado a cabo por Caly *et al.*, que demonstrou efeitos inibitórios da ivermectina contra o SARS-CoV-2.^{93,94} Neste, o mecanismo inibitório proposto, baseado em estudos anteriores com outros vírus de RNA, passa pela inibição da entrada da proteína da nucleocápside do SARS-CoV-2 no núcleo celular, devido à destabilização do heterodímero importina- α/β 1 pela sua ligação à ivermectina. Este efeito levará a uma diminuição da replicação viral, permitindo uma resposta imune mais eficiente do hospedeiro contra o vírus.^{91,94}

Depois deste estudo, têm surgido vários ensaios clínicos no sentido de comprovar a eficácia clínica do proposto, embora sem grande sucesso. Efetivamente, alguns estudos clínicos iniciais que apontavam para a eficácia da ivermectina na prevenção e tratamento da infeção por SARS-CoV-2 apresentavam deficiências metodológicas. Já em 2021, dois ensaios clínicos randomizados não encontraram impacto significativo da ivermectina nas taxas de hospitalização por COVID-19,

e uma meta-análise da Cochrane também não foi capaz de apresentar evidências suficientes para apoiar o uso de ivermectina no tratamento e prevenção da doença.⁹³

Não obstante, a ivermectina tem sido muito procurada e prescrita para a COVID-19 a nível mundial, contrariando as recomendações da OMS e da EMA (Agência Europeia do Medicamento) de restringir o uso do medicamento a ensaios clínicos.^{93,95}

Outra das razões para estas recomendações prende-se com as doses necessárias. De acordo com estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, para se atingirem as concentrações plasmáticas necessárias à eficácia antiviral detetada *in vitro*, seriam precisas doses muitas vezes superiores às aprovadas para o uso em humanos, pelo que estabelecer um regime posológico sem risco de toxicidade é um desafio.^{93,95,96}

Nos estudos clínicos realizados, os regimes que produziram resultados favoráveis variaram desde uma dose única de 0,2 mg/kg até 0,6 mg/kg/dia durante cinco dias; estudos farmacocinéticos avaliaram com segurança uma dose única de até 120 mg de ivermectina.⁹³ No entanto, à data, não estão definidas doses e esquemas terapêuticos.^{92,97} São necessários mais estudos clínicos bem desenhados para que se possa concluir acerca da segurança e eficácia da ivermectina na prevenção e tratamento da COVID-19.⁹⁵

3.2.7. Farmacocinética e perfil de segurança

No que respeita ao seu uso na medicina humana, a ivermectina está aprovada para uso oral em doenças parasitárias como a escabiose, a oncocercose, a filariose linfática e a estrongiloidíase, dependendo do país. Os regimes posológicos variam de 150 µg/kg a 200 µg/kg, geralmente em uma a duas tomas, sendo as dosagens baixas devido à elevada potência do fármaco. Nas doses recomendadas, a ivermectina apresenta um bom perfil de segurança, sendo bem tolerada.⁹⁸

No entanto, quando surgem, os efeitos adversos parecem resultar da hiperinflamação e reação anafilática devidas à morte rápida dos parasitas, e incluem: sonolência, fraqueza, náuseas, vômitos, diarreia, e ainda febre e erupções cutâneas; mais raramente, pode haver neurotoxicidade, danos hepáticos e problemas visuais.⁹⁸

Quando é aplicada topicamente, no tratamento da RPP em adultos, a ivermectina é também muito segura e eficaz. Os raros efeitos adversos, que geralmente diminuem ao longo do tratamento, são irritação cutânea, sensação de ardor, pele seca, prurido e, raramente, aumento das transaminases.⁷⁶

Na exposição a elevadas doses de ivermectina, quer accidental, quer recentemente na ingestão de produtos veterinários no contexto pandémico, tem sido reportado: náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, erupções cutâneas, edema, tonturas, astenia, e mesmo convulsões, ataxia, hipotensão, urticária, dispneia, parestesia e dores abdominais.^{76,99}

Quanto à farmacocinética, a ivermectina é facilmente absorvida quer por via oral, quer cutânea. Devido à sua elevada lipossolubilidade, é amplamente distribuída no organismo, acumulando-se principalmente no tecido adiposo e fígado. Para além disso, tem uma elevada afinidade para as proteínas plasmáticas. Após ingestão, o pico de concentração do fármaco no sebo, suor e escamas da pele é registado em oito horas após uma dose oral de 12 mg, diminuindo rapidamente após vinte e quatro horas. É metabolizada a nível hepático pelo citocromo P450, em especial pela isoforma CYP3A4, pelo que há potencial para interação com inibidores da mesma. Os seus metabolitos são excretados principalmente nas fezes, e apenas 1% na urina.⁹⁸

As contraindicações ao uso da ivermectina incluem crianças com menos de dois anos de idade ou menos de 15 kg, devido ao risco acrescido de encefalopatia derivado da maior permeabilidade da BHE. Deve evitar-se também em mulheres grávidas, lactantes e em casos de hipersensibilidade.^{76,98}

3.3. Métodos

Para a concretização deste projeto foi elaborado um trabalho em suporte *PowerPoint* (**Anexo 5**), que foi posteriormente apresentado à equipa do balcão da FC. Esta estratégia de intervenção foi a escolhida por permitir uma clara apresentação da informação recolhida.

Para introduzir o tema foi mencionada um pouco da história da ivermectina, desde o seu isolamento à descoberta das suas aplicações terapêuticas na Medicina veterinária e humana, e consequente impacto na saúde global. Foram ainda brevemente mencionadas algumas das potenciais aplicações do fármaco, ainda em estudo. Depois, foram apresentadas as especialidades farmacêuticas com ivermectina existentes no mercado português, e introduzidos os MM preparados na FC e as três patologias a que se destinam, a saber: escabiose, rosácea pápulo-pustular e COVID-19. Seguidamente, para cada uma destas doenças foram abordados a sua prevalência, etiopatogénese, principais sintomas e manifestações clínicas, e o mecanismo de ação que justifica a utilização da ivermectina nas mesmas. Finalmente, foram expostos alguns dados farmacocinéticos, as contraindicações e os efeitos secundários do fármaco.

A formação foi realizada no dia 3 de março de 2022, estando a equipa dividida em dois turnos, cada um com a duração de cerca de vinte minutos.

3.4. Resultados e Conclusões

O presente projeto foi bastante bem recebido pela equipa do balcão, que considerou vantajosa esta oportunidade para relembrar e atualizar conhecimentos acerca da ivermectina, das patologias associadas de maior interesse para a FC, e dos aspetos mais relevantes a observar na dispensa do fármaco aos utentes, visando sempre o seu uso mais seguro e eficaz. Ademais, a apresentação constituiu um momento de troca mútua de conhecimentos, o que tornou este projeto

ainda mais enriquecedor. A realização da formação serviu ainda para alargar os meus conhecimentos acerca das doenças abordadas, bem como da ivermectina, que se revelou muito mais interessante e promissora do que era da minha compreensão. Concluo, pois, que foram atingidos os objetivos propostos para o projeto.

CONCLUSÃO GLOBAL DO RELATÓRIO DE ESTÁGIO

No decorrer dos quatro meses de estágio na FC, tive a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo dos cinco anos do MICEF, mas também de adquirir novos conhecimentos técnico-científicos e compreender as responsabilidades do farmacêutico comunitário enquanto agente da saúde, e profissional em quem os utentes depositam a sua confiança e ao qual recorrem frequentemente.

Foi sem dúvida uma experiência desafiante, mas igualmente recompensadora, que me fez evoluir a nível profissional, mas também pessoal. A passagem pelos laboratórios foi uma oportunidade entusiasmante e enriquecedora, através da qual contactei com várias técnicas de preparação e compreendi a utilidade de recorrer à manipulação de medicamentos personalizados para alguns utentes, com aplicações em várias áreas da saúde. No *backoffice*, aprendi a importância de todas as atividades desenvolvidas neste setor, incluindo a necessidade de uma boa gestão na garantia da manutenção da qualidade de todos os serviços prestados. Já o atendimento ao público parecia inicialmente uma tarefa impossível perante a imensa responsabilidade de executar uma correta e segura dispensa de um medicamento e de fazer um aconselhamento farmacêutico. Com o auxílio dos colaboradores, aprendi a importância da comunicação nestas tarefas, devendo-lhes muitos dos conhecimentos adquiridos e o gosto redobrado que adquiri pela farmácia comunitária.

Relativamente aos projetos que desenvolvi, constituíram uma oportunidade para avaliar a relevância de fazer acompanhar os medicamentos manipulados com folhetos informativos, sendo estes importantes no auxílio da aplicação, conservação e uso informado dos mesmos, traduzindo-se num impacto positivo na sua eficácia terapêutica. Já a formação interna realizada permitiu-me refletir acerca da importância da constante atualização de conhecimentos da equipa da farmácia para o melhor aconselhamento possível ao utente.

Termino este período de marcante aprendizagem com a equipa da Farmácia dos Clérigos sentindo-me mais preparada para o mundo profissional, e entusiasmada por poder usar as ferramentas adquiridas, não só no estágio como ao longo do curso, para continuar a aumentar os meus conhecimentos e competências, e aplicá-los da melhor forma no exercício da profissão farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ordem dos Farmacêuticos. *A Farmácia Comunitária*. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> [acedido a 10 de março de 2022].
- 2) Farmácia dos Clérigos. *Farmácia – História*, 2020. [Online] Disponível em: <http://farmaciadosclerigos.pt/content/11/historia> [acedido a 10 de março de 2022].
- 3) Decreto-Lei n.º 172/2012, de 11 de Janeiro, que regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina, Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01, 2012, 4045–8. [Online] Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/172/2012/08/01/p/dre/pt/html> [acedido a 10 de março de 2022].
- 4) Portaria n.º 14/2013, de 11 de Janeiro, que define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, Diário da República n.º 8/2013, Série I, 2013, p. 166. [Online] Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/14/2013/01/11/p/dre/pt/html> [acedido a 10 de março de 2022].
- 5) Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária: Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos, 2015. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e_equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf [acedido a 10 de março de 2022].
- 6) Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária: Norma específica sobre manipulação de medicamentos, 2018. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacao_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf [acedido a 10 de março de 2022].
- 7) Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro, Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, Diário da República n.º 303/2004, Série II, 2004. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/deliberacao_1500-2004.pdf [acedido a 12 de março de 2022].
- 8) Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina, Diário da República, 1.ª série, 2007, p. 6083–91.
- 9) INFARMED, I.P. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200 - Projeto Via Verde do Medicamento, 2015. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a> [acedido a 13 de março de 2022].
- 10) Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª Edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.



- 11) Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, Diário da República n.º 171/2013, Série I, 2013, p. 5524–626.
- 12) Lei n.º 11/2012, Estabelece as novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos, procedendo à sexta alteração ao regime jurídico dos medicamentos de uso humano, aprovado pelo Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, e à segunda alteração à Lei nº 14/2000, de 8 de agosto, Diário da República, n.º 49/2012, Série I, 2012, p. 978-979. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/11-2012-542271> [acedido a 13 de março de 2022].
- 13) INFARMED, Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2019.
- 14) Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro, Proceda à terceira alteração à Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, na redação resultante das Portarias nº 417/2015, de 4 de dezembro, e 138/2016, de 13 de maio, e à sua republicação (Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes), 2016, p. 3908-(2)-3908(11).
- 15) Administração Central do Sistema de Saúde. Manual de relacionamento das farmácias com o Centro de Controlo e Monitorização do SNS, 2022. [Online] Disponível em: <https://ccmsns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/01/Manual-de-Relacionamento-de-Farmácias-v1.32.pdf> [acedido a 13 de março de 2022].
- 16) Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto, Estabelece o regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias, Diário da República n.º 156/2005, Série I-A, 2005, p. 4763–5.
- 17) Decreto-Lei n.º 95/2004, 22 de Abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, Diário da República, Série I-A, 2004, p.2439–41. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251> [acedido a 13 de março de 2022].
- 18) Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, Diário da República n.º 129/2004, Série I-B, 2004, p. 3441–5. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/594-2004-261875> [acedido a 13 de março de 2022].
- 19) Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, Diário da República, p. 4016 - 4017. [Online] Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/594/2004/06/02/p/dre/pt/html%0A> [acedido a 13 de março de 2022].
- 20) Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro, que estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista, Diário da República n.º 242/2010, Série II, 2010. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/18694-2010-2283127> [acedido a 13 de março de 2022].

- 21) Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de Junho. Diário da República nº 145/2008, Série I, 2008, 5048–95. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810> [acedido a 13 de março de 2022].
- 22) Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, que estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Diretivas n.º 2007/53/CE, da Comissão, de 29 de agosto, 2007/54/CE, da Comissão, de 29 de agosto, 2007/67/CE, da Comissão, de 22 de novembro, 2008/14/CE, da Comissão, de 15 de fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão, de 3 de abril, que alteram a Diretiva n.º 76/768/CEE, do Conselho, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico; alterado pelo Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/189-2008-452215> [acedido a 13 de março de 2022].
- 23) Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos, Diário da República n.º 147/2003, Série I-A, 2003, p. 3724–8.
- 24) Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de Junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares, Diário da República n.º 120/2015, Série I, 2015, p. 4389–94.
- 25) Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho de 2009, Diário da República, 1.ª série, 2009, p. 3707–65. [Online] Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/494558> [acedido a 13 de março de 2022].
- 26) INFARMED, Dispositivos médicos na farmácia. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia [acedido a 13 de março de 2022].
- 27) Pinto S, & Barbosa CM. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado actual e Perspectivas Futuras. *ArquiMed*. 2008; 22(2/3): 75-84.
- 28) M. A. Peiré. “Capítulo 4 – Particularidades farmacológicas del niño”. In: J. Callabed (ed.), *Fórmulas Magistrales en Pediatría*. Barcelona: Acofarma Distribución S.A., 2011, pp.49-66.
- 29) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum, Captopril*, 2020. [Online] Disponível em: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/captopril> [acedido a 1 de março de 2022].
- 30) Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml> [acedido a 1 de março de 2022].
- 31) A. Bamio. “Capítulo 3 – Formas farmacêuticas”. In: J. Callabed (ed.), *Fórmulas Magistrales en Pediatría*. Barcelona: Acofarma Distribución S.A., 2011, pp.43-48.

- 32) *Formulário Galénico Português*. Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento – Associação Nacional das Farmácias, 2001-2005.
- 33) L. Nogueira Prista, A. Correia Alves, R. Morgado, & J. Sousa Lobo. *Tecnologia Farmacêutica, I Volume*, 8ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2011.
- 34) Havlickova B, Czaika VA, & Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008; 51(Suppl.4): 2-15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x
- 35) Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, & Tietz H. Mycology - an update. Part 1: Dermatomycoses: Causative agents, epidemiology and pathogenesis. *JDDG*. 2014; 12(3): 188–210. doi:10.1111/ddg.12245
- 36) Nenoff P, Krüger C, Schaller J, Ginter-Hanselmayer G, Schulte-Beerbühl R, & Tietz H. Mycology - an update Part 2: Dermatomycoses: Clinical picture and diagnostics. *JDDG*. 2014; 12(9): 749–777. doi:10.1111/ddg.12420
- 37) Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, & Shear NH. An Overview of Topical Antifungal Therapy in Dermatomycoses, A North American Perspective. *Drugs*. 1998; 55(5): 645-674. doi: 10.2165/00003495-199855050-00004
- 38) CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Fungal Diseases, Ringworm Information for Healthcare Professionals*, 2021. [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/ringworm/health-professionals.html> [acedido a 2 de março de 2022].
- 39) Nenoff P, Krüger C, Paasch U, & Ginter-Hanselmayer G. Mycology - an update. Part 3: Dermatomycoses: topical and systemic therapy. *JDDG*. 2015; 13(5): 387-411. doi: 10.1111/ddg.12689
- 40) Gupta AK, & Cooper EA. Update in Antifungal Therapy of Dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008; 166(5-6): 353–367. doi:10.1007/s11046-008-9109-0
- 41) De Carli L, & Larizza L. Griseofulvin. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1988; 195(2): 91–126. doi:10.1016/0165-1110(88)90020-6
- 42) Nigam PS, & Singh A. Metabolic Pathways | Production of Secondary Metabolites – Fungi. *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)*. 2014; 2: 570-578.
- 43) Debruyne D, Coquerel A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 441–72.
- 44) Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. (2005). Resumo Das Características Do Medicamento - Grisovin 500 mg comprimidos.
- 45) Knasmüller S, Parzefall W, Helma C, Kassie F, Ecker S, & Schulte-Hermann R. Toxic Effects of Griseofulvin: Disease Models, Mechanisms, and Risk Assessment. *Critical Reviews in Toxicology*. 1997; 27(5): 495-537.

- 46) Laboratoires Virbac, S.A. (2006). Resumo Das Características Do Medicamento – Orafungil 150 mg comprimidos.
- 47) Chen X, Jiang X, Yang M, González U, Lin X, Hua X, Xue S, Zhang M, & Bennett C. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; Issue 5. Art. No.: CD004685. doi:10.1002/14651858.CD004685.pub3
- 48) Kakourou T, & Uksal U. Guidelines for the Management of Tinea Capitis in Children. *Pediatric Dermatology*. 2010; 27(3): 226–228. doi:10.1111/j.1525-1470.2010.01137.x
- 49) National Center for Biotechnology Information – PubChem. *Annotation Record for Griseofulvin*, 2022. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1722> [acedido a 2 de março de 2022].
- 50) “Griseofulvin”. In: J. K. Aronson (ed.), *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition)*. Elsevier, 2006, pp.1559-1562. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0444510052005192> [acedido a 1 de março de 2022].
- 51) World Health Organization. *World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019*. Geneva: World Health Organization; 2019. [Online] Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [acedido a 2 de março de 2022].
- 52) MedVet – Base de dados de medicamentos de uso veterinário. [Online] Disponível em <https://medvet.dgav.pt> [acedido a 1 de março de 2022].
- 53) “Formas farmacêuticas en formulación podológica”. In: S. A. Ortiz, S. G. Facundo, J. M. Ogalla Rodríguez, & A. J. Zalacaín Vicuña (ed.), *Formulario Acofarma de Podología*. Barcelona: Acofarma Distribución S.A., 2017, pp.21-44.
- 54) C. M. Barbosa (Coord.). *Formulário Galénico Português 2001 / 2005*. Lisboa: CETMED - ANF, 2005.
- 55) L. Nogueira Prista, A. Correia Alves, & R. M. Ramos Morgado. *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica, I Volume*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1992.
- 56) Hospital da Luz. *Podologia: o que é*, 2019. [Online] Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/podologia-o-que-e> [acedido a 5 de março de 2022].
- 57) Hospital da Luz. *Doenças dos pés: quais as mais comuns?*, 2019. [Online] Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/doencas-pes-mais-comuns> [acedido a 5 de março de 2022].

- 58) APMA - American Podiatric Medical Association. *Foot Health*, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.apma.org/Patients/FootHealthList.cfm?navItemNumber=25223> [acedido a 5 de março de 2022].
- 59) S. A. Ortiz, S. G. Facundo, J. M. Ogalla Rodríguez, & A. J. Zalacaín Vicuña. *Formulario Acofarma de Podología*. Barcelona: Acofarma Distribución S.A., 2017.
- 60) “Fórmulas magistrales en hiperhidrosis y bromhidrosis”. In: S. A. Ortiz, S. G. Facundo, J. M. Ogalla Rodríguez, & A. J. Zalacaín Vicuña (ed.), *Formulario Acofarma de Podología*. Barcelona: Acofarma Distribución S.A., 2017, pp.113-137.
- 61) Nawrocki S, & Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(3): 657–666. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.071
- 62) Walling HW, & Swick BL. Treatment Options for Hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12(5): 285–295. doi:10.2165/11587870-000000000-00000
- 63) Vlahovic TC. Plantar Hyperhidrosis: An Overview. *Clin Podiatr Med Surg*. 2016; 33(3): 441-451. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2016.02.010>
- 64) Semkova K, Gergovska M, Kazandjieva J, & Tsankov N. Hyperhidrosis, bromhidrosis, and chromhidrosis: Fold (intertriginous) dermatoses. *Clinics in Dermatology*. 2015; 33(4): 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.04.013>
- 65) Baker D. Hyperhidrosis. *Surgery (Oxford)*. 2022; 40(1): 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.11.001>
- 66) Hoverson K, & Kandula P. Hyperhidrosis: A Review and Treatment Options. *Advances in Cosmetic Surgery*. 2020; 3(1): 155–163. doi:10.1016/j.yacs.2020.01.014
- 67) Pariser DM, & Ballard A. Topical Therapies in Hyperhidrosis Care. *Dermatol Clin*. 2014; 32(4): 485–490. doi:10.1016/j.det.2014.06.008
- 68) P. Gomes. *Bromidrose*, 2021. [Online] Disponível em: <https://www.saudebemestar.pt/pt/blog/podologia/mau-cheiro-nos-pes/> [acedido a 6 de março de 2022].
- 69) Laing R, Gillan V, & Devaney E. Ivermectin – Old drug, New Tricks?. *Trends in Parasitology*. 2017; 33(6): 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004>
- 70) Crump A, & Ōmura S. Ivermectin, ‘Wonder drug’ from Japan: the human use perspective. *Jpn Acad*. 2011; 87(2): 13-28. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.13>
- 71) Dourmishev AL, Dourmishev LA, & Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol*. 2005; 44(12): 981-988. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02253.x.
- 72) Mectizan Donation Program. *History of the Program*, 2021. [Online] Disponível em: <https://mectizan.org/history/> [acedido a 13 de fevereiro de 2022]

- 73) Heidary F, & Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot.* 2020; 73: 593-602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
- 74) Sharun K, Shyamkumar TS, Aneesha VA, Dharma K, Pawde AM, & Pal A. Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectina. *Veterinary World.* 2019; 12(8): 1204-1211. doi: 10.14202/vetworld.2019.1204-1211
- 75) MedVet – Base de dados de medicamentos de uso veterinário. [Online] Disponível em <https://medvet.dgav.pt/products?search=ivermectina> [acedido a 13 de fevereiro de 2022].
- 76) Laboratorios Galderma, S.A. (2020). Resumo Das Características Do Medicamento - Soolantra 10 mg/g creme.
- 77) Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 1775–1791. <https://doi.org/10.1111/jdv.14349>
- 78) Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg.* 2016; 20(5): 432-445. doi:10.1177/1203475416650427
- 79) Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV). *Rosácea: Posição Institucional*, 2017. [Online] Disponível em: https://www.spdv.pt/_posicoes_institucionais [acedido a 13 de fevereiro de 2022].
- 80) van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med.* 2017; 377(18): 1754-1764. doi:10.1056/NEJMcp1506630
- 81) CIM | Centro de Informação do Medicamento. *Rosácea I - Aconselhamento não farmacológico*, 2021. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_rosacea_i_final_79077485361893a540bfa7.pdf [acedido a 13 de fevereiro de 2022].
- 82) Ebbelaar CCF, Venema AW, & Van Dijk MR. Topical Ivermectin in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Systematic Review of Evidence and Clinical Guideline Recommendations. *Dermatol Ther.* 2018; 8: 379–387. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0249-y>
- 83) CIM | Centro de Informação do Medicamento. *Rosácea II – Abordagens terapêuticas*, 2021. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_rosacea_ii_final_145872137461b8aed10082a.pdf [acedido a 13 de fevereiro de 2022].
- 84) Juliandri J, Wang X, Liu Z, Zhang J, Xu Y, & Yuan C. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18(4): 1–6. <https://doi.org/10.1111/jocd.12903>

- 85) El-Moamly AA. Scabies as a part of the World Health Organization roadmap for neglected tropical diseases 2021–2030: what we know and what we need to do for global control. *Trop Med Health*. 2021; 49, 64. <https://doi.org/10.1186/s41182-021-00348-6>
- 86) Santiago F, & Januário G. Escabiose: revisão e foco na realidade portuguesa. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*. 2017; 75(2).
- 87) CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Parasites – Scabies: Epidemiology & Risk Factors*, 2010. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/scabies/epi.html> [acedido a 14 de fevereiro de 2022].
- 88) CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Parasites – Scabies: Prevention & Control*, 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/scabies/prevent.html> [acedido a 14 de fevereiro de 2022].
- 89) CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Parasites – Scabies: Disease*, 2010. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/scabies/disease.html> [acedido a 14 de fevereiro de 2022].
- 90) CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Parasites – Scabies: Medications*, 2019. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_professionals/meds.html [acedido a 14 de fevereiro de 2022].
- 91) Heidary F, & Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*. 2020; 73: 593–602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
- 92) Ramírez C, Herrera-Paz EF, Peralta G, Rodríguez G, & Dúron RM. Is ivermectin ready to be part of a public health policy for COVID-19 prophylaxis?. *eClinicalMedicine*. 2021; 32: 100744. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100744>
- 93) Lim SCL, Hor CP, Tay KH, *et al.* Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022. [Online] Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2789362>
- 94) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, & Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020; 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- 95) European Medicines Agency. *EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials*, 2021. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials> [acedido a 6 de março de 2022].



- 96) NIH | National Institutes of Health. *COVID-19 Treatment Guidelines – Ivermectin*, 2021. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/ivermectina-no-tratamento-da-covid-19/> [acedido a 6 de março de 2022].
- 97) Ordem dos Farmacêuticos. *Ivermectina no tratamento da COVID-19*, 2021. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/ivermectina-no-tratamento-da-covid-19/> [acedido a 6 de março de 2022].
- 98) Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, & Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021; 7: CD015017. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub2
- 99) Temple C, Hoang R, Hendrickson RG. Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 385: 2197-2198. doi: 10.1056/NEJMc2114907

ANEXOS

ANEXO 1. Folheto informativo “Suspensão oral de griseofulvina”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (frente)

Suspensão oral de griseofulvina

O presente folheto informativo contém informação científica útil acerca do medicamento manipulado adquirido, que o ajudará na sua correta utilização. Leia-o atentamente e guarde-o para futura consulta. Em caso de dúvida, não hesite em contactar a farmácia.

Composição qualitativa A substância ativa é a griseofulvina. Os excipientes incluem: glicerina, xarope simples, concentrado de parabenos, gel de metilcelulose, solução aquosa de essência de banana. O que é e para que é utilizada A griseofulvina é um antifúngico sistémico, ativo contra os fungos comuns que se desenvolvem na pele, unhas, cabelo e couro cabeludo, sendo utilizada nos casos em que a terapêutica tópica é ineficiente ou inadequada. É eficaz no tratamento de infeções provocadas por dermatófitos causadores de tinhas, incluindo várias espécies de <i>Tricophyton</i> spp., <i>Microsporum</i> spp. e <i>Epidermophyton</i> spp. Não é eficaz nas infeções causadas por <i>Candida albicans</i>, <i>Malassezia furfur</i>, <i>Aspergillus</i> spp. e <i>Nocardia</i> spp.	Antes de tomar griseofulvina <u>Não tome</u> este medicamento: ➤ em caso de hipersensibilidade (alergia) à substância ativa ou a qualquer outro dos seus componentes; ➤ se tem uma doença denominada porfíria; ➤ se tem lúpus eritematoso sistémico; ➤ se tem doença grave do fígado; ➤ se está grávida. Devido ao risco de ocorrência de malformações congénitas, as mulheres não devem engravidar no mês seguinte ao tratamento. Os homens devem evitar procriar nos seis meses após o término do mesmo. Por não estar estabelecida a segurança no lactente, a griseofulvina não deve ser usada em mulheres que estejam a amamentar, ou em crianças com menos de 2 anos de idade. Como tomar o medicamento Este medicamento destina-se à administração oral, e deve ser usado a intervalos regulares, conforme prescrito pelo seu médico e indicado no rótulo.
---	--

ANEXO 2. Folheto informativo “Suspensão oral de griseofulvina”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (verso)

Para uma absorção adequada, deve ser tomado após uma refeição, preferencialmente rica em gorduras.

Cerca de 5 minutos antes da toma, retire o frasco do frigorífico, colocando-o à temperatura ambiente. Depois, agite-o vigorosamente para garantir uma correta homogeneização da suspensão. Use uma colher ou copo medidor para medir rigorosamente a dose correta.

O tratamento deve ser mantido pelo período prescrito pelo médico, até desaparecimento da infeção.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns associados à griseofulvina incluem: náuseas, vômitos e diarreia, dores de cabeça e mal-estar do estômago (geralmente resolvidos com a continuação do tratamento), reações de fotossensibilidade à luz intensa, erupção cutânea, alteração do sentido do gosto e sonolência.

Interações

Alguns medicamentos que podem interagir com a griseofulvina são: barbitúricos (como fenobarbital), anticoagulantes cumarínicos (ex.: varfarina), ciclosporina, fenilbutazona, sedativos e hipnóticos.

A griseofulvina reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais, pelo que devem ser usados métodos contraceptivos adicionais durante o tratamento.

O uso com álcool pode provocar efeitos indesejáveis.

O que fazer em caso de sobredosagem

Em caso de sobredosagem, contacte o Centro de Informação Antivenenos (CIAV) – 808 250 250 – ou procure assistência médica imediata.

Prazo de validade

Consulte o rótulo da embalagem.

Condições de conservação

A suspensão oral de griseofulvina deverá ser armazenada no frigorífico.

Outras recomendações

Mantenha este medicamento fora do alcance e da vista das crianças.

Utilize-o apenas para a indicação prescrita pelo seu médico e não o partilhe com outras pessoas.

Contactos

 geral@farmaciadosclerigos.pt

 Farmácia: 223 392 370

Laboratório: 223 392 378/5

Serviços Administrativos: 223 392 377

 Rua dos Clérigos, 34
4050-204 Porto

ANEXO 3. Folheto informativo “Aplicação Cutânea de Pós de Podologia”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (frente)

Aplicação Cutânea de Pós de Podologia

O presente folheto informativo contém informação útil acerca do manipulado adquirido, que o ajudará na sua correta utilização. Leia-o atentamente e guarde-o para futura consulta.
Em caso de dúvida, não hesite em contactar a farmácia.

Como aplicar este manipulado?

- 1) Lave bem os pés, com água e um sabonete ácido antisséptico, ou o que lhe for indicado pelo seu médico.



- 2) Seque bem os pés, não esquecendo as zonas interdigitais.



- 3) Agite bem o frasco antes de abrir. Aplique o pó diretamente nos pés, espalhando-o por todas as áreas, incluindo as interdigitais.



- 4) Pequenas quantidades da preparação podem também ser aplicadas no interior dos sapatos.



- 5) A operação anterior deverá ser repetida de acordo com as orientações do seu médico.

ANEXO 4. Folheto informativo “Aplicação Cutânea de Pós de Podologia”, desenvolvido no âmbito do Projeto I (verso)

Informação adicional

Prazo de validade

Consulte o rótulo da embalagem.

Condições de conservação

Acondicionar em lugar fresco, seco e ao abrigo da luz.

Outras recomendações

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Utilize este manipulado apenas para a indicação prescrita pelo seu médico e não o partilhe com outras pessoas.
- Esta preparação destina-se apenas a aplicação cutânea. Não a ingira.
- Em caso de contacto com os olhos, lave-os imediatamente com água limpa ou solução salina destinada ao efeito. Se os sintomas persistirem, procure assistência médica.

Contactos

 geral@farmaciadosclerigos.pt

 Farmácia: 223 392 370

Laboratório: 223 392 378/5

Serviços Administrativos: 223 392 377

 Rua dos Clérigos, 34
4050-204 Porto



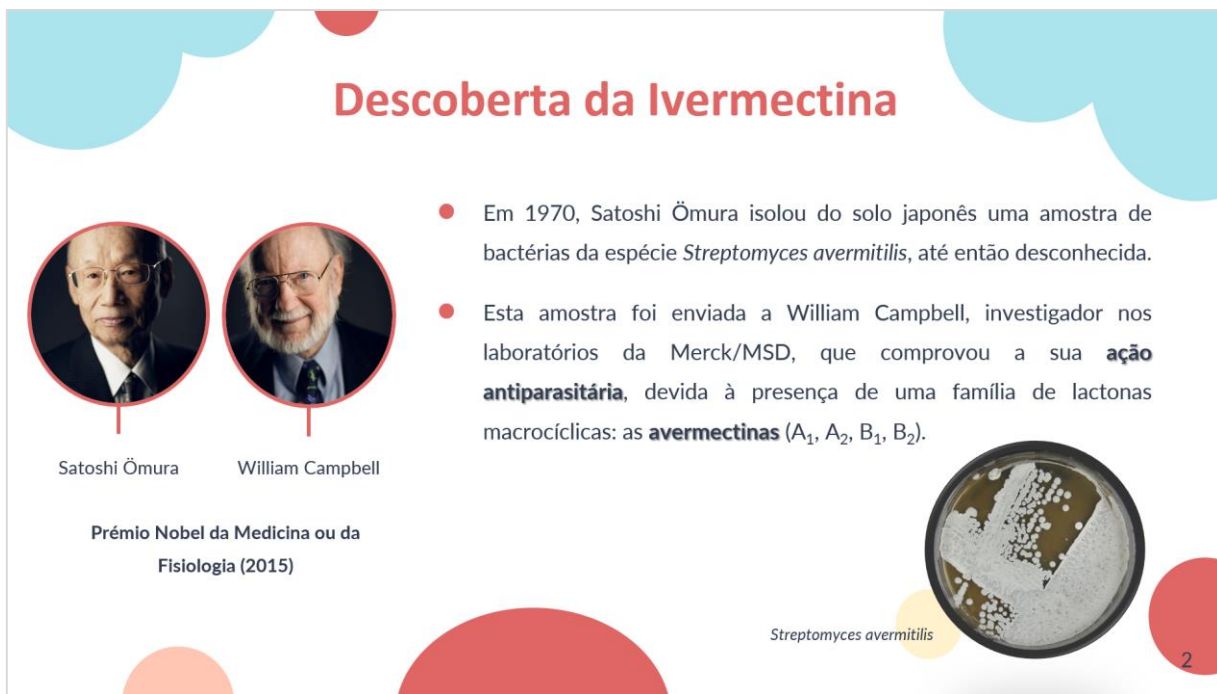
ANEXO 5. Suporte digital da apresentação dirigida à equipa do balcão da Farmácia dos Clérigos, realizada no âmbito do Projeto II.



IVERMECTINA

Um agente antiparasitário com enorme potencial

Formação interna realizada no âmbito do Estágio Curricular
 Laura Carvalho | 2021/2022



Descoberta da Ivermectina

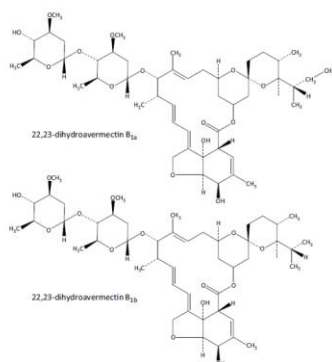
- Em 1970, Satoshi Ōmura isolou do solo japonês uma amostra de bactérias da espécie *Streptomyces avermitilis*, até então desconhecida.
- Esta amostra foi enviada a William Campbell, investigador nos laboratórios da Merck/MSD, que comprovou a sua **ação antiparasitária**, devida à presença de uma família de lactonas macrocíclicas: as **avermectinas** (A₁, A₂, B₁, B₂).

Satoshi Ōmura William Campbell

Prémio Nobel da Medicina ou da Fisiologia (2015)

Streptomyces avermitilis

Descoberta da Ivermectina



Estrutura química da Ivermectina

A Ivermectina:

- É um derivado de semissíntese, obtido a partir da avermectina B₁.
- É constituída por 80% de avermectina B_{1a} e 20% de avermectina B_{1b}.
- Revelou-se muito eficaz contra parasitas nematodes em ovelhas (administração oral e parentérica).
- É eficaz contra vários artrópodes (piolhos, ácaros, carrapatos, etc.).



1º Agente endectocida
(ação contra endo e ectoparasitas)

3

Fármaco *blockbuster* na Medicina Veterinária

- Em 1981, a ivermectina começa a ser comercializada no mercado veterinário pela Merck/MSD.
- No final da década de 1980, tornara-se **o produto veterinário mais vendido no mundo**.
- Atualmente, e em conjunto com outras lactonas macrocíclicas, continua a ser dos anti-helmínticos mais usados à escala global, na pecuária e em animais de companhia.



4

Uso na Medicina humana

- Em 1987, a ivermectina revelou-se altamente eficaz, segura, bem tolerada e de fácil administração (uma única dose oral anual) no tratamento de duas doenças humanas devastadoras, que afetam milhões de indivíduos em países em desenvolvimento:
 - a **oncocercose** (causada por *Onchocerca volvulus*) → 0,15 mg/kg, 1x/ano
 - e a **filariose linfática** (causada por *Wuchereria bancrofti*).

Em 1987, a MSD comprometeu-se a doar Mectizan® (ivermectina), tanto quanto necessário e pelo tempo necessário, para o controle e eliminação global da oncocercose. Hoje, o Programa de Doação de Mectizan chega a mais de 400 milhões de pessoas anualmente e permitiu já a eliminação da doença em 4 países.

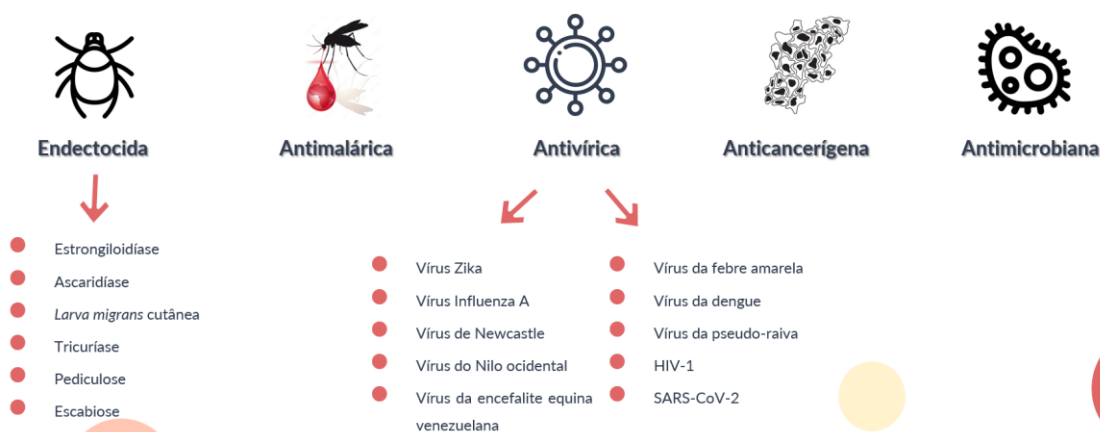
"O progresso alcançado no combate à doença representa uma das mais triunfantes campanhas de saúde pública já travadas no mundo em desenvolvimento".

Relatório de Ciência Mundial da UNESCO, 2005

5

Ivermectina: “droga maravilha”

A ivermectina apresenta uma ampla gama de atividades comprovadas e potenciais na Medicina humana e veterinária:



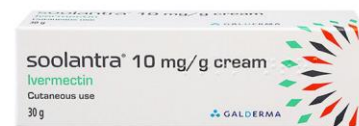
6

Ivermectina em Portugal

- À data, a ivermectina é comercializada essencialmente como antiparasitário, em Medicina Veterinária.
- Para uso em humanos, está autorizada para tratamento da rosácea → Soolantra® (creme a 1%), MSRM.

- **Medicamentos manipulados na Farmácia dos Clérigos:**

- cápsulas para administração oral {
 - tratamento da escabiose
 - prevenção da COVID-19
- gel ou creme para aplicação tópica → tratamento da rosácea



7

Rosácea

A Rosácea é uma **dermatose inflamatória crónica da face**, deformante e estigmatizante, que interfere de forma significativa com o bem-estar, a auto-estima e a qualidade de vida dos doentes.

Prevalência

- ✓ Estimada entre 2% e 22%, em função da região; 10% no mundo ocidental.
- ✓ Mais comum em mulheres com idades entre os 30 e os 50 anos.
- ✓ As formas mais graves afetam sobretudo os homens.
- ✓ Todos os grupos etários são afetados, incluindo o grupo pediátrico.

Manifestações clínicas

- ✓ Eritema permanente e/ou episódico,
- ✓ Pápulas e pústulas,
- ✓ Ectasias vasculares,
- ✓ Fima (espessamento da pele),
- ✓ Edema do nariz, pálpebras, orelhas ou queixo.

8

Rosácea: os 4 subtipos

A apresentação e o predomínio dos diferentes elementos clínicos permite categorizar a doença em 4 subtipos, que podem ocorrer simultaneamente e variar ao longo do tempo:

I. **Rosácea Eritemato-telangiectásica** → vermelhidão e eritema persistente;



Rosácea eritemato-telangiectásica

II. **Rosácea Pápulo-Pustular** → presença de pápulas e pústulas inflamatórias, associadas a eritema;



Rosácea pápulo-pustular

9

Rosácea: os 4 subtipos

A apresentação e o predomínio dos diferentes elementos clínicos permite categorizar a doença em 4 subtipos, que podem ocorrer simultaneamente e variar ao longo do tempo:

III. **Rosácea Fimatosa** → espessamento acentuado da pele e nodularidades superficiais, acometendo mais comumente o nariz;



Rosácea fimatosa

IV. **Rosácea Ocular** → blefarite, conjuntivite, e outras características cutâneas, que podem levar à disfunção visual em casos graves.



Rosácea ocular

Atualmente, recomenda-se uma classificação fenotípica com base nos sintomas e manifestações clínicas individuais do doente aquando da avaliação.

10

Rosácea: etiopatogénese

A etiopatogénese da rosácea é complexa, multifatorial e ainda não totalmente compreendida, mas as evidências apontam para o envolvimento de:

- Desregulação dos mecanismos de:
 - defesa corporal (imunidade inata e adquirida);
 - remodelação dérmica e função barreira da pele;
 - neurovascularização;

- Aumento do número de ácaros *Demodex folliculorum* (na Rosácea pápulo-pustular).

→ Ativação da resposta imunitária via TLR-2 (toll-like receptors 2)

→ Libertação de mediadores pro-inflamatórios

→ Alterações inflamatórias da pele



11

Ivermectina na Rosácea pápulo-pustular

- A ivermectina tópica a 1% parece ter um **duplo mecanismo de ação**:
 - atividade anti-inflamatória (com diminuição significativa da expressão dos fatores pro-inflamatórios IL-8, TLR-4 e TNF- α após tratamento por 6-12 semanas);
 - atividade acaricida contra os ácaros *Demodex folliculorum*.

- A ação dupla faz da ivermectina um **tratamento mais etiológico** e com **recidivas menos frequentes** do que outras opções terapêuticas (metronidazol tópico, ácido azelaico e tetraciclínas), que têm apenas ação anti-inflamatória.
- O uso tópico de ivermectina é **amplamente reconhecido e recomendado na rosácea pápulo-pustular (RPP)** pelas 4 principais diretrizes/consensos para o tratamento da rosácea.
- Os esquemas terapêuticos variam entre diretrizes e de acordo com as necessidades do doente.

12

Ivermectina na Rosácea pápulo-pustular

Ivermectina tópica a 1%:

- Aplicar **uma vez por dia**, durante um período de até 4 meses.
- Usar uma quantidade de medicamento do tamanho de uma ervilha em cada uma das **cinco zonas da face**: testa, queixo, nariz e bochechas.
- Aplicar em **camada fina**, em toda a face **evitando os olhos, lábios e mucosas**.
- Lavar as mãos após a aplicação.
- O ciclo de tratamento pode ser repetido, mas no caso de não haver melhoria após 3 meses, o tratamento deve ser descontinuado.
- Podem aplicar-se produtos cosméticos depois do creme ser absorvido, evitando os que causem irritação.

13

Ivermectina na Rosácea pápulo-pustular

Outras recomendações ao utente:

- Evitar a exposição solar direta, especialmente nas horas de maior intensidade dos raios UV.
- Usar **protetor solar** diariamente, com renovação ao longo do dia.
- Manter a pele **limpa e hidratada**.
- Evitar mudanças abruptas de temperatura.
- Evitar a ingestão de **alimentos que exacerbem os sintomas** (ex.: álcool, picante, cafeína).
- Manter um **diário** com o registo dos fatores que despoletam ou agravam os sintomas.
- A menstruação, a menopausa e o exercício físico podem ser fatores desencadeantes.

14

Escabiose

- A escabiose é uma **doença altamente contagiosa** causada pela deposição dos ovos do parasita *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* nas camadas superficiais da epiderme.
- Caracteriza-se por um prurido intenso, que é mais frequente ao final do dia e à noite.
- O prurido resulta duma **reação de hipersensibilidade tardia às proteínas e metabolitos do parasita**, e por isso inicia-se cerca de 3-6 semanas após a infestação.
- O prurido pode manter-se por várias semanas após a erradicação do parasita.



15

Escabiose

A Escabiose tem um impacto muito significativo na qualidade de vida dos afetados.

Prevalência

- ✓ Afeta mais de 130 milhões de pessoas em todo o mundo.
- ✓ Maioritariamente crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos.
- ✓ Mais comum em regiões mais desfavorecidas.

Manifestações clínicas

- ✓ A lesão primária é uma pápula eritematosa, de pequenas dimensões, frequentemente situada em áreas intertriginosas (pescoço, axilas, virilhas e região interdigital).
- ✓ Linhas vermelho-acastanhadas com cerca de 2-15 mm (lesões patognomónicas).

16

Ivermectina no tratamento da Escabiose

Administração oral de Ivermectina:

- É muito eficaz no tratamento de pessoas com sarna clássica ou crostosa.
- Eficaz contra os estágios adultos do ácaro.
- Não é ovicida, pelo que uma dose única pode ser insuficiente.
 - Na **escabiose clássica**, recomenda-se uma dose oral única de **200 µg/kg**, reforçada 1-2 semanas depois;
 - Na **escabiose crostosa**, é recomendado o uso de doses múltiplas em monoterapia, ou em combinação com terapia tópica (permetrina a 5%).

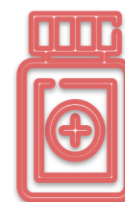


17

Ivermectina no tratamento da Escabiose

Administração oral de Ivermectina:

- Atua por ligação seletiva e de alta afinidade a recetores de neurotransmissores específicos (canais de cloreto mediados por glutamato ou por GABA) das sinapses motoras periféricas dos parasitas → **supressão da condução do impulso nervoso** → paralisia e morte.
- Deve ser **tomada preferencialmente à noite**.
- Por ser secretada preferencialmente pelas glândulas sebáceas, devem evitar-se banhos quentes ou lavagens da pele após a toma, para evitar dissolver os lípidios da superfície da pele que contêm o fármaco.



18

Escabiose: medidas não farmacológicas

Outras recomendações ao utente:

- Evicção de contacto com fómies infetados.
- Lavagem da roupa de cama e pessoal usada antes do tratamento a temperaturas superiores a 50°C ou 60°C.
- Em alternativa, o armazenamento da roupa em sacos de plástico por um mínimo de 72 horas.

19

Ivermectina e COVID-19

Atualmente, apesar dos programas de vacinação contra a COVID-19 e da implementação de medidas de saúde pública, **continua a existir uma grande necessidade de terapias eficazes.**

Alguns fármacos têm demonstrado certos benefícios em diferentes estágios da doença, tais como:

- Anti-inflamatórios (e.g. dexametasona)
- Antivíricos (e.g. remdesivir)
- Anticorpos monoclonais (e.g. tocilizumab)

A procura por opções mais viáveis continua a ser relevante.

20

Ivermectina e COVID-19

- Razões do interesse: fármaco **amplamente disponível**, de fácil administração e com um **largo espectro de ação**.
- O interesse surgiu com base num estudo levado a cabo por Caly et al., que demonstrou efeitos inibitórios da ivermectina contra o SARS-CoV-2.

Mecanismos de ação proposto:

- Inibição da entrada da proteína da nucleocápside do SARS-CoV-2 no núcleo celular, por uma destabilização do heterodímero Importina- α / β 1 → diminuição da replicação viral → resposta imune eficiente do hospedeiro contra o vírus.

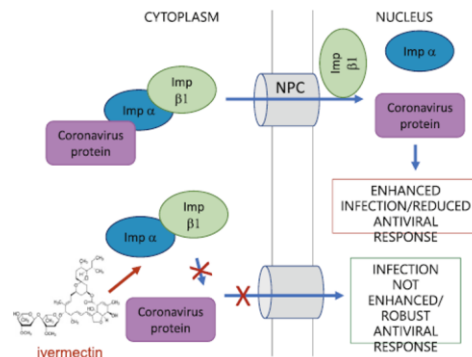


Imagem adaptada de Caly L, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787

21

Ivermectina e COVID-19

- Têm surgido vários ensaios clínicos no sentido de comprovar a eficácia clínica do proposto, embora sem grande sucesso:
 - estudos clínicos iniciais que apontavam para a eficácia da ivermectina na prevenção e tratamento da infeção por SARS-CoV-2 apresentavam **deficiências metodológicas**.
 - em 2021, dois ensaios clínicos randomizados não encontraram impacto significativo da ivermectina nas taxas de hospitalização por COVID-19.
 - uma meta-análise da Cochrane também não encontrou evidências suficientes para apoiar o uso de ivermectina no tratamento e prevenção da doença.

22

Ivermectina e COVID-19



- Apesar da falta de evidências claras, a ivermectina tem sido amplamente prescrita para a COVID-19, contrariando as recomendações da OMS, da EMA e, em Portugal, do INFARMED, de restringir o uso do medicamento a ensaios clínicos.
- Para se atingirem as concentrações plasmáticas necessárias à eficácia antiviral detetada in vitro, seriam precisas doses muitas vezes superiores às aprovadas para o uso em humanos, com **risco de toxicidade**.
- Os regimes que produziram resultados favoráveis variaram desde uma dose única de 0,2 mg/kg até 0,6 mg/kg/dia durante cinco dias
- Estudos farmacocinéticos avaliaram com segurança uma dose única de até 120 mg de ivermectina.
- À data, não estão definidas doses e esquemas terapêuticos aprovados.

Na Farmácia dos Clérigos, preparam-se cápsulas de ivermectina a 0,2 mg/kg para profilaxia da COVID-19

23

Farmacocinética e Perfil de segurança

- Na medicina humana, a ivermectina está aprovada para uso oral em doenças parasitárias como a escabiose, a oncocercose, a filariose linfática e a **estrongiloidíase**, dependendo do país.
- Os regimes posológicos variam de 150 µg/kg a 200 µg/kg, geralmente em uma a duas tomas, sendo as dosagens baixas devido à elevada potência do fármaco.
- Nas doses recomendadas, a ivermectina apresenta um bom perfil de segurança, sendo **bem tolerada**.

24

Farmacocinética e Perfil de segurança

EFEITOS ADVERSOS

- Uso Sistémico - parecem resultar da hiperinflamação e reação anafilática devidas à morte rápida dos parasitas;
 - sonolência, fraqueza, náuseas, vômitos, diarreia, e ainda febre e erupções cutâneas;
 - mais raramente: neurotoxicidade, danos hepáticos e problemas visuais.
- Uso Tópico (na RPP) - irritação cutânea, sensação de ardor, pele seca, prurido;
 - raramente: aumento das transaminases.
- Toxicidade - náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, erupções cutâneas, edema, tonturas, astenia, convulsões, ataxia, hipotensão, urticária, dispneia, parestesia e dores abdominais.

25

Farmacocinética e Perfil de segurança

- A ivermectina é **facilmente absorvida** quer por via oral, quer cutânea.
- Devido à sua **elevada lipossolubilidade**, é amplamente distribuída no organismo, acumulando-se principalmente no tecido adiposo e fígado.
- Tem uma elevada afinidade para as proteínas plasmáticas.
- Após ingestão, o pico de concentração do fármaco no sebo, suor e escamas da pele é registado em **oito horas** após uma dose oral de 12 mg, diminuindo rapidamente após vinte e quatro horas.
- Metabolizada a nível hepático pela **CYP3A4**, pelo que há potencial para interação com inibidores da mesma.
- Os seus metabolitos são excretados principalmente nas fezes, e apenas 1% na urina.

26

Farmacocinética e Perfil de segurança

CONTRAINDICAÇÕES

- **Doentes pediátricos, com menos de dois anos ou com menos de 15 kg**, pelo risco acrescido de encefalopatia devida à maior permeabilidade da BHE.
- Mulheres grávidas.
- Lactantes.

27

Potencial da ivermectina no futuro

- A ivermectina tem demonstrado um **bom perfil de segurança** e um **largo espectro de ação**.
- No entanto, os conhecimentos sobre os mecanismos de ação, doses mais indicadas para diferentes patologias e interações medicamentosas carecem ainda de evidências concretas.
- Será útil **aprofundar conhecimentos** sobre a molécula, dado o seu enorme potencial terapêutico.

28



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt