



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Ana Rita Couto Moreira

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Rita Couto Moreira

Farmácia Aguiar

Janeiro de 2022 a julho de 2022

Hospital CUF Tejo

Maio a junho de 2021

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

Orientador: Professora Doutora Maria Irene Jesus

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Patrícia Antunes

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Rita Oliveira

Setembro 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 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 de auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 30 de setembro de 2022

Ana Rita Couto Moreira

Agradecimentos

Cabe-me iniciar os agradecimentos à Faculdade de Ciências Agrárias e do Ambiente da Universidade dos Açores, que foi a minha segunda casa e ponto de partida, e aos Docentes que contribuíram para a minha formação.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelos últimos anos da minha formação, os quais foram palco onde discursaram grandes Professores e, sobretudo, grandes Pessoas. Reforço os meus agradecimentos à minha orientadora da UC Estágio, Professora Doutora Maria Irene de Oliveira Monteiro Jesus, pelo próximo acompanhamento e orientação do presente relatório.

Agradeço, ainda, à Facultat de Farmàcia i Ciències de l’Alimentació da Universitat de Barcelona, por me ter acolhido como sua aluna durante 6 meses marcantes neste meu percurso académico.

Avanço para os que me apoiaram mais de perto, considerando este sucesso tanto meu, como deles.

Agradeço aos meus pais e irmã, pelo alento constante e por tudo o que me proporcionaram. Nunca poderei compensar o esforço e dedicação prestados em prol do meu sucesso. Obrigada por me tornarem na pessoa que sou hoje.

Aos meus avós, que representam a perseverança e resiliência em pessoa, por saberem sempre o que dizer e terem sempre os braços (e o telemóvel) abertos para me receber. Serão eternos o vosso amor e apoio.

Às minhas colegas e confidentes, Ana Nogueira e Mónica Cabral, que acompanharam o meu percurso desde o primeiro dia. Obrigada pela desmensurada cumplicidade e amizade. Conseguimos. Estamos no topo da montanha.

À Carlota, à Bia e à Maria de Fátima, pelo vosso apoio e por não me deixarem ser menos do que bem-sucedida.

Ao Luís e família, por terem sempre a mão estendida e torcerem pelo meu sucesso.

À equipa da Farmácia Aguiar e à minha monitora, Dra. Patrícia Antunes, pela infindável paciência, orientação e amizade. A fasquia está alta, muito alta mesmo, graças a vocês.

A todos aqueles que não mencionei, mas que fizeram parte do meu percurso académico, agradeço-vos de coração, porque me tornaram melhor, de uma forma ou de outra.

Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito da Unidade Curricular de Estágio, a qual marca o culminar de um percurso académico, e a nova etapa que é o mercado de trabalho. O Estágio, com duração semestral entre janeiro e julho de 2022, objetivou a consolidação e aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tendo, simultaneamente ocasionado experiências que adicionaram novos conhecimentos aos já existentes, nomeadamente na área de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

Na primeira parte do relatório são abordadas as experiências e atividades realizadas no âmbito das áreas supramencionadas. Com uma primeira contextualização, pretende-se descrever os locais de estágio, procurando elucidar sobre o tipo de área em que se insere, a demografia que lá aflui, os serviços prestados, a equipa (recursos humanos) e a orientação técnica. Recorrendo ao cronograma de atividades, é possível acompanhar cronologicamente o desenrolar das mesmas. Por fim, exploram-se 3 atividades selecionadas, no âmbito de cada vertente do estágio. Versando a Farmácia Comunitária, desenvolvi as atividades intituladas “Aconselhamento farmacêutico no tratamento de escabiose com medicamentos manipulados – creme de permetrina”, “Papel dos bioflavonoides (Daflon®) no tratamento da crise hemorroidária” e “Formação em escola primária sobre a importância da proteção solar”. Já na vertente de Farmácia Hospitalar, tratei as atividades intituladas “Preparação de provas de hipersensibilidade ao fármaco Cefuroxima – Laboratório de Não-Estéreis”, “Receção e conferência de tratamentos oncológicos e dispensa em regime ambulatório” e “Estudo do papel da lactulose no tratamento da encefalopatia hepática”.

A segunda parte do relatório descreve dois temas de desenvolvimento realizados em Farmácia Comunitária, fruto de experiências vivenciadas nesta vertente do estágio que me cativaram pelo seu cariz desafiante e preventivo, respetivamente. Ambos os temas foram desenvolvidos com recurso a pesquisa bibliográfica e redação científica atualizadas, visando a literacia dos profissionais de saúde e, de forma mais abrangente, da comunidade científica, em relação aos temas abordados.

Em suma, o Estágio abrange uma multitude de experiências não só práticas, como teóricas, havendo uma significativa vertente de pesquisa associada à aquisição de conhecimento durante os meses de Estágio. Ambas as áreas de estágio oportunizaram o contacto com o quotidiano da profissão e com a esfera profissional, equipando os recém-formados com competências que lhes permitam trabalhar em diferentes áreas da saúde com proficiência e adaptabilidade.

ÍNDICE GERAL

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A- Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades e sua descrição	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	5
Atividade 1	5
Atividade 2	7
Atividade 3	10
Secção B- Farmácia Hospitalar	13
1. Contextualização do estágio curricular	13
2. Cronograma de atividades e sua explicação	14
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	16
Atividade 1	16
Atividade 2	18
Atividade 3	19
Parte 2. Temas de desenvolvimento em Farmácia Comunitária	23
Tema de desenvolvimento 1:	23
Resumo	23
Introdução	23
Epidemiologia	26
Mecanismos fisiopatológicos.....	26
Tratamento da Endometriose.....	28
Novas estratégias no tratamento da endometriose	29
Associações terapêuticas com gestrinona.....	30
Metodologia	32
Resultados.....	32
Conclusão.....	35
Tema de desenvolvimento 2:	36
Resumo	36
Introdução	36
Epidemiologia	40
Gestão e tratamento do episódio anafilático agudo.....	41
Caracterização da Adrenalina.....	42

Especialidades farmacêuticas autorizadas e comercializadas em Portugal	45
Aconselhamento farmacêutico	47
Enquadramento Legal e Regime de Comparticipação.....	49
Conclusão.....	50
Conclusão Global	51
Bibliografia	52

Índice de Tabelas

Tabela 1- Atividades realizadas ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária....	2
Tabela 2- Atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular em farmácia hospitalar..	14
Tabela 3- Substâncias ativas testadas em associação com a gestrinona no tratamento da endometriose.....	31
Tabela 4- Metodologia utilizada nos estudos que demonstram a eficácia dos MM no tratamento da endometriose.....	32
Tabela 5- Exemplos de sinais e sintomas associados à anafilaxia.....	37
Tabela 6- Exemplos de mediadores libertados na anafilaxia e efeitos da sua ação.....	39
Tabela 7- Especialidades farmacêuticas do fármaco Adrenalina autorizadas em Portugal...	45

Índice de Figuras

Figura 1- Progressão dos sintomas e sinais clínicos observados na EH.....	20
Figura 2- Fenótipos conhecidos de endometriose pélvica.....	25
Figura 3- Vias moleculares envolvidas no desenvolvimento de endometriose.....	28
Figura 4- Redução nos scores de dor observada nos tratamentos com gestrinona e Miodesin® isolados e em associação.....	33
Figura 5- Redução da dor observada nos diferentes grupos de tratamento com gestrinona, Miodesin® e astaxantina.....	34
Figura 6- Efeitos da Adrenalina como agonista dos recetores adrenérgicos.....	43
Figura 7- Metabolismo enzimático das catecolaminas.....	44
Figura 8- Estrutura de um dispositivo auto-injetor Anapen® (superior) e EpiPen® (inferior).....	47
Figura 9- Exemplo de pontos a abordar no aconselhamento farmacêutico individualizado sobre a anafilaxia.....	48
Figura 10- Efeitos adversos que podem decorrer da administração do fármaco Adrenalina..	49

Índice de Anexos

Anexo 1- Apresentação da formação externa às turmas do 4º ano do Colégio de São Tomás.....	59
Anexo 2- Jogo didático apresentado no âmbito da formação externa às turmas do 4º ano do Colégio de São Tomás.....	65
Anexo 3- Apresentação da Formação Interna à equipa da Farmácia Aguiar sobre “Dispositivos Auto-Injetores de Adrenalina”.....	69

Lista de Abreviaturas

AA – Armazéns avançados

AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

AAM – Auxiliares de ação médica

ACBP – Avenida Columbano Bordalo Pinheiro

ADH – Álcool desidrogenase

AINES – Anti-inflamatórios não-esteroides

ALDH – Aldeído desidrogenase

AP – Atendimento permanente

APF – Armazém de produtos farmacêuticos

BHE – Barreira hematoencefálica

CAUL – Certificado de autorização de utilização de lote

COMT – Catecol-O-metiltransferase

COX – Cicloxigenase

CPARA – Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas

DA – Dopamina

DH – Doença hemorroidária

DIDDU – Distribuição de medicamentos (Distribuição Clássica e Individual em Dose Unitária)

DOMA – ácido 3,4-dihidroxi mandélico

DOPAC – Ácido 3,4-dihidroxi fenilacético

DOPAL – 3,4-dihidroxi fenilacetaldeído

DOPEG – 3,4-dihidroxi fenilglicol

DOPEGAL – 3,4-dihidroxi fenilglicolaldeído

EAACI – *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

EH – Encefalopatia hepática

EPI – Epinefrina

EVA – Escala Visual Analógica

FA – Farmácia Aguiar

FCεRI – Recetores de alta afinidade para IgE

FEFO – *First Expired, First Out*

FFMP - Fração flavonóica purificada e micronizada

HDM – Hospital de Dia Médico

HDO – Hospital de dia oncológico

HTJO - Hospital Cuf Tejo

HVA – Ácido homovanílico

IG3 – Internamento geral piso 3

IG4 – Internamento geral piso 4

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

IM - Intramuscular

IPO – Instituto Português de Oncologia

IV – Infravermelhos

L-DOPA – L-3,4-di-hidroxifenilalanina

LNE – Laboratório de medicamentos manipulados não-estéreis

MAO – Monoamina oxidase

MHPG – 3-metoxi-4-hidroxifenilacetaldeído

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamentos manipulados

MOPEGAL – 3-metoxi-4-hidroxifenilglicolaldeído

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NE – Norepinefrina

NF-kB – Fator nuclear kappa B

PNV – Plano nacional de vacinação

PPO – Prova de provocação oral

RAM – Reações adversas a medicamentos

RCM – Resumo das características do medicamento

RHSF – Reações de hipersensibilidade a fármacos

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SA – Substância ativa

SC – Subcutânea

SF – Serviços farmacêuticos

SPAIC – Sociedade Portuguesa de alergologia e Imunologia Clínica

SPF – *Sun Protection Factor*

TNF α – Fator de necrose tumoral alpha

TRAg – Teste rápido de antigénio

UCIP – Unidade de cuidados intensivos polivalente

UCP – Unidade de cuidados paliativos

UCSP – Unidade de Cuidados de Saúde Primários

UEC – Unidade de ensaios clínicos

UV – Ultravioleta

VMA – Ácido vanilmandélico

VFPM – Validação farmacêutica das prescrições médicas

WAO – *World Allergy Organization*

WERF – *World Endometriosis Research Foundation*

PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

SECÇÃO A- FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Contextualização do estágio curricular

A vertente de farmácia comunitária do meu estágio curricular foi realizada na Farmácia Aguiar (FA), localizada na Avenida Columbano Bordalo Pinheiro (ACBP), cidade de Lisboa, durante os períodos de 24 de janeiro a 30 de abril e de 1 a 23 de julho de 2022. Durante os meses de maio e junho de 2022 interrompi esta vertente para realizar 2 meses de estágio curricular em farmácia hospitalar no Hospital CUF Tejo (HTJO).

A FA localiza-se numa zona citadina bem servida de vários transportes públicos. A ACBP é uma zona residencial, por excelência, contando com a presença de, pelo menos, 2 escolas no mesmo quarteirão, estabelecimentos de comércio local e restauração. Ademais, encontram-se diversos estabelecimentos de prestação de cuidados na ACBP e imediações, como centros e clínicas médicas, laboratórios de análises clínicas, o Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa Francisco Gentil e a Unidade de Cuidados de Saúde Primários (UCSP) de Sete Rios. Estes fatores alicerçam a considerável afluência diária de utentes à FA, vivendo-se um atendimento muito heterogéneo.

Sob orientação da minha monitora, Dra. Patrícia Antunes, pude ter uma aprendizagem integrada ao percorrer todos os serviços da farmácia e funções do farmacêutico à luz da realidade atual, que permitem o serviço de prestígio prestado à comunidade. No período em que estagiei na FA, a Direção Técnica era da responsabilidade do Dr. António Pedro Hipólito de Aguiar, articulada com 4 farmacêuticos substitutos. Em termos de recursos humanos, e respeitando o regulamento imposto pelo Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, a FA alberga uma equipa de 12 farmacêuticos (incluindo os supramencionados), 4 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica e 7 colaboradores distribuídos pelas diferentes áreas da farmácia, proporcionando apoio logístico e organizacional.

A farmácia dispõe de 5 balcões de atendimento personalizado ao público, dos quais 2 são acedidos pelo *robot* e 1 é vocacionado para aconselhamento dermocosmético. Existem também dois gabinetes, nos quais se realizam serviços farmacêuticos, como a administração de medicamentos injetáveis e vacinas não-constantes no plano nacional de vacinação (PNV), a medição da pressão arterial e frequência cardíaca, parâmetros bioquímicos como glicemia e colesterol, e de testes de gravidez. Adicionalmente, a FA possui equipamento para aferir parâmetros antropométricos (altura, peso e Índice de Massa Corporal) em idade adulta e pediátrica. Numa vertente de farmacotecnia, a FA dispõe de um laboratório de preparação de Medicamentos Manipulados (MM) de uso humano e veterinário certificado, sendo a sua atividade regulamentada consoante o disposto no Decreto-Lei nº

95/2004 de 22 de abril. Os utentes da FA podem ainda usufruir de serviços como recolha de medicamentos e embalagens vazias pela empresa externa VALORMED, realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) e PCR à COVID-19 em colaboração com a empresa SafeCheck-in, entrega de medicamentos ao domicílio e furação de orelhas.

A FA funciona das 8:30 às 19:30 em dias úteis e das 9:00 às 13:00 aos sábados, encerrando aos domingos e feriados. Estagiei por 7 horas nos dias úteis, totalizando 35 horas semanais, sendo o horário de entrada acordado com os colegas estagiários e monitora.

2. Cronograma de atividades e sua descrição

A exposição às diferentes áreas e serviços da farmácia comunitária foi feita de forma gradual ao longo do período do meu estágio curricular na FA. Na **Tabela 1** sumariza-se, de forma cronológica, as atividades que realizei.

Tabela 1 – Atividades realizadas ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e conferência de encomendas	x	x			
Gestão de devoluções e quebras de produtos	x	x			
Gestão de reservas e pedidos online/telefone	x	x			
Armazenamento e gestão de <i>stocks</i>	x	x	x	x	x
Organização e reposição de lineares	x	x	x	x	
Preparação de medicamentos manipulados		x	x	x	x
Conferência e rotulagem dos medicamentos manipulados		x	x		x
Atendimento, aconselhamento farmacêutico e dispensa de produtos farmacêuticos			x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos			x	x	x
Controlo de prazos de validade			x	x	
Projeto <i>OsteoReminder</i>			x	x	
Projeto formação escolar “Proteção Solar”				x	
Receituário e faturação					x
Projeto I					x
Projeto II					x

De forma a abordar os conhecimentos gradualmente, foi-me proposto iniciar o estágio com a vertente de *backoffice*, durante 2 semanas. Este período permitiu-me consolidar o processo de funcionamento da farmácia assim como perceber mais claramente o circuito do medicamento até ao momento de dispensa.

Atividades como a receção de encomendas e armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos nas diferentes áreas da farmácia permitiram-me perceber a importância de conferir manualmente todos os produtos, no sentido de garantir a sua segurança e integridade. Para além disso, pude ter uma noção mais clara dos produtos e opções terapêuticas existentes na farmácia, assim como os que têm maior procura/rotação. Por conseguinte, também a minha dispensa de medicamentos se tornou mais segura, informada e eficiente em termos de resposta às necessidades do utente.

Presenciei o processo de transição de *software* da FA, nomeadamente do antigo SIFARMA 2000® (com o qual estava familiarizada por ter realizado estágios extracurriculares previamente) para o novo Módulo de Atendimento do Sifarma®. É através desta plataforma que são rececionadas as encomendas de medicamentos e produtos farmacêuticos, previamente requeridos aos armazenistas ou laboratórios. Por norma, a receção das encomendas implica separar de imediato os medicamentos refrigerados e medicamentos psicotrópicos, conferindo estes em primeiro lugar e armazenando de imediato nos locais apropriados, seguindo-se a conferência dos parâmetros e valores totais da fatura, verificação manual dos parâmetros impressos nas embalagens recebidas (PVP, prazo de validade, lote), determinação das margens de medicamentos sem PVP estabelecido, separação dos produtos relativos a reservas que possam ter sido realizadas *a priori* e armazenamento dos restantes produtos em local devido. O armazenamento e gestão de *stocks* no sistema de *robot*, gavetas e lineares segue a regra *First Expired, First Out* (FEFO), para que se possam escoar os produtos consoante a data de validade, reduzindo desperdícios e perda de receita à farmácia.

Ainda durante as primeiras duas semanas de estágio aprendi a efetuar e regularizar devoluções aos armazenistas/fornecedores que o permitem, no âmbito do controlo de prazos de validade realizado mensalmente na FA com recurso a uma lista emitida pelo *software*. Familiarizei-me com o conceito de quebra de produtos que, juntamente com os pontos anteriores, me sensibilizou relativamente à importância de uma boa vigilância e gestão dos produtos e *stocks* existentes na farmácia e no próprio mercado, tendo em atenção fatores como o perfil dos utentes, histórico de vendas, sazonalidade ou até campanhas em vigor no momento.

Em fevereiro fui introduzida ao laboratório de MM da FA, no qual são diariamente produzidos vários medicamentos para uso humano e veterinário por uma equipa especializada. Este laboratório compreende duas áreas, uma para produção de formas sólidas e outra para produção de formas semissólidas e líquidas. O laboratório funciona em contacto próximo com as suas áreas de

apoio, nomeadamente a zona de rotulagem e expedição dos medicamentos, e a zona de conferência de receitas e elaboração das fichas de preparação/protocolos.

Nos primeiros dias familiarizei-me com a legislação em vigor para os MM, assim como com as boas práticas de fabrico adotadas no laboratório. Durante as primeiras semanas inteirei-me da dinâmica de trabalho e organização do espaço, sendo introduzida aos procedimentos de contagem de cápsulas, pesagem de matérias-primas para produção, encapsulação e gestão de lotes internos e matérias-primas (incluindo embalagens). Trabalhei com vigilância muito próxima do farmacêutico responsável pelo laboratório, que me instruiu sobre o bom uso dos instrumentos e aparelhos que se utilizam diariamente, assim como sobre as substâncias ativas (SA) e respetivas indicações terapêuticas.

No decorrer do mês de fevereiro e início de março fui adquirindo alguma independência no laboratório, trabalhando mais autonomamente e com maior confiança nas minhas competências. Devo realçar que, face à exigente e crescente procura de MM pelos profissionais de saúde e utentes, o rigor e a organização são características intrínsecas ao trabalho desenvolvido no laboratório, factos que reformularam a minha perceção de responsabilidade e onipresença do farmacêutico no desenvolvimento de soluções para lacunas terapêuticas.

Na segunda semana de março iniciei a minha atividade em atendimento ao público, maioritariamente observacional durante duas semanas, passando depois a ser supervisionada e posteriormente a atender individualmente (recorrendo a apoio dos colegas sempre que necessário). Apesar de ter sido dos maiores desafios por mim enfrentados no âmbito do estágio, o apoio incondicional da minha monitora, traduzido em inúmeras sessões de esclarecimento, mnemónicas e notas de fácil acesso, assegurou-me dos meus conhecimentos e tornou possível o desabrochar da farmacêutica em que me tornei.

Serão abordadas no próximo ponto algumas experiências que vivenciei como farmacêutica estagiária no decorrer do estágio em farmácia comunitária, que espelham o importante papel do farmacêutico na comunidade como agente primário de saúde pública.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

ATIVIDADE 1

Título: Aconselhamento farmacêutico no tratamento de escabiose com MM – creme de permetrina

Contextualização: Durante o período em que realizei atendimento ao público deparei-me com vários casos de utentes, aos quais havia sido receitado um MM para o tratamento da escabiose, comumente conhecida como sarna humana. Este MM tratava-se de um creme contendo a SA Permetrina, amplamente utilizada no tratamento tópico desta afeção e muitas vezes desconhecida pelos utentes, que tentavam procurar ajuda farmacêutica sobre a posologia, duração do tratamento, cuidados higiénicos e sobre o próprio mecanismo de ação do fármaco. Assim, decidi pesquisar mais sobre este MM e SA junto dos meus colegas farmacêuticos e recorrendo a fontes de informação confiáveis, melhorando o meu aconselhamento ao utente.

Desenvolvimento/intervenção: A escabiose, também conhecida como sarna humana, é uma doença cutânea transmissível caracterizada por erupções pruriginosas que apresentam um padrão característico ao longo do corpo (1,2). Esta patologia tem origem na infestação da pele pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var hominis*, um parasita obrigatório exclusivamente humano que afeta mundialmente cerca de 300 milhões de indivíduos por ano (1). Trata-se de um grave problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos, enquanto nos países industrializados os casos verificados são considerados esporádicos, decorrendo de epidemias em populações mais suscetíveis ou em instituições onde se encontram aglomerados de indivíduos, como os infantários ou lares (1,3).

A infestação é iniciada pela fêmea adulta que penetra na epiderme auxiliada por enzimas proteolíticas presentes na sua saliva, formando assim uma pequena galeria (ou sulco) onde deposita depois os ovos. Cada fêmea produz tipicamente 2 a 4 ovos por dia, os quais eclodem dentro de 3 a 4 dias, desenvolvendo-se até à sua forma adulta em cerca de 1 a 2 semanas (3–5). Os sintomas de hipersensibilidade são fruto da ativação da resposta imune do hospedeiro face ao estímulo da penetração do parasita e deposição dos seus produtos (saliva, material fecal e ovos). A reação de hipersensibilidade pode ser imediata ou tardia, sendo que nesta última a observação de sintomas é possível até 4 a 6 semanas após infestação primária ou dentro de apenas 1 a 3 dias em casos de re-infestação (4,5). Assim, admite-se que o período de incubação para uma infestação primária é de aproximadamente 6 semanas (2).

A transmissão pode ser efetivada por contacto cutâneo direto com o indivíduo infetado ou com fómites como vestuário, toalhas e roupa de cama, sendo este último mais provável em casos de alta carga parasitária. É de destacar que o risco de transmissão é proporcional à carga parasitária do indivíduo, sendo que uma infestação num adulto geralmente comporta 10 a 15 parasitas (1,2,4). Ademais, é normalmente observado um aumento da incidência durante os meses de inverno que poderá estar associado à maior sobrevivência dos ácaros em temperaturas mais baixas ou ao facto de se verificarem aglomerações acrescidas durante os meses frios (1).

No que toca à apresentação clínica, o prurido é o principal sintoma descrito, sendo geralmente muito intenso e agravando-se durante o período noturno (1–3). Associado ao anterior, observam-se pequenas pápulas eritematosas e os túneis previamente criados pelos parasitas, os quais passam a ser visíveis a olho nu ao fim de alguns dias (após instalação a reação imune local). Estas lesões são comumente encontradas nos membros superiores e inferiores, incluindo dedos, pregas interdigitais e pulsos, assim como na cintura. Em idades pediátricas, muitas vezes verificam-se erupções difundidas por zonas como a face, pescoço, palmas das mãos, solas dos pés e, mais raramente, no couro cabeludo (3,4). A recorrente vontade de coçar as lesões, culminando na criação de escaras e feridas, associada aos efeitos desreguladores da doença no sistema imunitário propicia a infeção secundária por outros patógenos, nomeadamente bactérias. Surgem, então, as complicações típicas da escabiose como a piodermite (ou impetigo), a septicemia ou a febre reumática (4).

Segundo as atuais *guidelines* para a União Europeia, o tratamento de primeira linha consiste em escabicidas de aplicação tópica, como creme de Permetrina a 5%, ou Ivermectina via oral (1,3,5).

Destaco para o enquadramento dos casos que experienciei o creme de Permetrina 5%. Esta SA enquadra-se na classe dos piretroides sintéticos, exercendo ação adulticida e ovicida sobre os parasitas *Sarcoptes scabiei*, entre outros (3). A Permetrina é neurotóxica para os artrópodes, já que causa despolarização das membranas neuronais através da inibição dos canais de sódio, ocasionando assim paragem respiratória nestes organismos (6,7). Este tratamento tem a vantagem de ser eficiente, apresentar baixa toxicidade e de ser seguro para uso pediátrico a partir dos 2 meses de idade, assim como durante a gravidez e aleitamento (1,3,5).

De forma a garantir uma boa adesão ao tratamento e uma eficiente resolução da infestação, sublinho a importância de educar o utente sobre a posologia deste medicamento. A aplicação do creme deve ser realizada em pele limpa e seca, deixando atuar por 8 a 12 horas sem remoção do mesmo – se as mãos forem lavadas durante o período de tratamento é necessário reaplicar o medicamento. É recomendada uma aplicação exaustiva e uniforme, desde o pescoço até à sola dos pés, ressaltando a zona da pele debaixo das unhas, pregas interdigitais, virilha e área externa

dos genitais, evitando o contacto com a conjuntiva e mucosas. Adicionalmente, nas crianças e idosos é recomendada a aplicação do creme na face e couro cabeludo já que nestas populações é comum haver infestação destas áreas (1,5). Recomenda-se cobrir as mãos e os pés dos bebés com luvas e meias de modo a evitar o contacto do medicamento com as mucosas e olhos. Após aplicação do tratamento, o indivíduo deve vestir-se com roupa limpa (5).

Devo destacar que também é recomendada pelas *guidelines* uma segunda aplicação cerca de 7 a 14 dias após a primeira, de modo a garantir a eliminação de larvas que possam ter sobrevivido anteriormente e estejam então na sua fase adulta. Em adição, todos os contactos próximos do indivíduo afetado devem realizar o mesmo tratamento (mesmo que assintomáticos), de modo a evitar uma possível re-infestação, e devem ser adotados cuidados com o vestuário, roupa de cama e toalhas, que devem ser lavados e secos a temperaturas elevadas, de aproximadamente 60°C, ou no caso de não ser possível (calçado, por exemplo) devem ser colocados em sacos selados durante os 3 dias seguintes (tempo de sobrevivência do ácaro fora do hospedeiro) (1,5).

Geralmente são produzidos cerca de 100 gramas de creme para duas aplicações por adulto e 50 gramas para duas aplicações por criança, que deverão ser acondicionados em embalagens separadas. O creme poderá ser formulado na base mais adequada para o tipo de pele a tratar.

É importante alertar que, apesar de bem tolerado, este tratamento poderá causar intensificação do prurido após aplicação, assim como uma ligeira sensação de formigueiro, eritema ou ardor. Mais raramente poderá ocorrer distonia ou convulsões (1).

Conclusão: Os escabicidas de aplicação tópica são considerados tratamento de primeira linha para infestações de ácaros como a escabiose, apresentando um bom perfil farmacoterapêutico e de segurança. É importante promover a adesão e bom uso da terapêutica, informando o utente e esclarecendo alguma dúvida que surja, de modo que se resolva eficazmente a infestação e se limite a transmissão à comunidade, preservando a saúde pública.

ATIVIDADE 2

Título: Papel dos bioflavonoides (Daflon®) no tratamento da crise hemorroidária

Contextualização: A doença hemorroidária (DH) é considerada uma das patologias anorretais benignas mais antigas e com alta prevalência até aos dias de hoje, representando um dos principais motivos para a procura de especialistas em gastroenterologia. O tratamento tópico e sistémico representa a primeira abordagem à doença sendo, portanto, um passo chave na progressão da patologia e melhoria da qualidade de vida dos doentes, assim como na evasão a

custos associados a possíveis futuros tratamentos, muitas vezes evitáveis. Neste sentido, o aconselhamento farmacêutico tem um papel importante na intervenção farmacológica à DH, nomeadamente na crise hemorroidária, pela recomendação de bioflavonoides orais (Daflon®).

Desenvolvimento/intervenção: As hemorroidas são estruturas anatómicas vasculares inerentes à camada submucosa do canal anal constituídas por tecido conjuntivo, músculo liso e vasos sanguíneos denominados plexos hemorroidários. Estas estruturas desempenham funções importantes na continência anal ao regularem a pressão no ânus, permitindo assim o encerramento do canal anal quando em repouso. Para além disso, participam na drenagem venosa do canal anal, e protegem o canal e esfíncter anal enquanto ocorre a evacuação (8,9).

A DH decorre da perturbação do normal funcionamento e posição anatómica das hemorroidas por algum processo fisiopatológico, apresentando-se inflamadas e engorgitadas com sangue venoso (9,10). Neste contexto, as hemorroidas são classificadas como internas ou externas consoante a sua localização, apresentando sintomatologia distinta: nas hemorroidas externas verifica-se inchaço da vasculatura e tecido perianal, estando então associadas a sintomas de dor, prurido e menos frequentemente, hemorragia ou trombose; nas hemorroidas internas verifica-se um inchaço das mesmas que depois deslizam em direção ao ânus, apresentando-se geralmente indolores (dado que o tecido não é enervado por nervos somáticos) mas estando mais frequentemente associadas a hemorragias durante a evacuação (10,11).

Apesar de estarmos perante uma patologia frequente e muito estudada, a sua fisiopatologia não é ainda totalmente conhecida, sendo descritas várias teorias na literatura, sugestivas de um mecanismo multifatorial que pode incluir fatores como o aumento da pressão anal em descanso, fraqueza endotelial intrínseca dos plexos hemorroidários, excessivo fluxo arterial, obstrução do fluxo venoso, inflamação do tecido circundante ou aumento da pressão intra-abdominal (p.e. na gravidez, especialmente no 3º trimestre) (10,12).

O tratamento desta patologia varia consoante a localização das hemorroidas e gravidade do quadro clínico, sendo que, até à data, os tratamentos farmacológicos existentes têm-se demonstrado limitados ou mesmo ineficazes na prevenção de hemorragias e prolapso das hemorroidas, à exceção dos bioflavonoides orais (11,12). Estes últimos são os fármacos flebotónicos mais utilizados e mais bem estabelecidos no mercado e comunidade científica para o tratamento da DH (10–12).

Os flebotónicos compõem uma classe de fármacos heterogénea com interesse farmacológico para o tratamento da insuficiência venosa crónica e de estados menos severos da DH, incluindo também episódios trombóticos agudos (13). Apesar de não se ter ainda chegado a um consenso sobre o seu mecanismo de ação, sabe-se que esta classe atua fortalecendo o endotélio dos vasos

hemorroidários, aumentando o tónus vascular e drenagem linfática e normalizando a permeabilidade capilar (8,13).

Como mencionado anteriormente, de entre os flebotónicos verifica-se uma preferência generalizada pelos bioflavonoides - fitoquímicos de estrutura polifenólica encontrados em frutas, vegetais e grãos, com interesse terapêutico pelas suas variadas propriedades, das quais realço a antioxidante, venoprotetora e anti-inflamatória (10,14). Destaco para contexto do que vivenciei durante o período de atendimento ao público, o medicamento Daflon®, composto por uma fração flavonóica purificada e micronizada (FFPM) correspondente a cerca de 90% de diosmina e 10% de outros flavonoides expressos em hesperidina (que difere da diosmina por possuir menos uma ligação dupla entre carbonos). A hesperidina é a SA inicialmente extraída de um tipo de laranjas imaturas, que depois é submetida a um processo industrial de hemissíntese para dar origem à diosmina (11,15).

Em virtude das suas funções flebotrópicas, venoprotetoras e anti-inflamatórias, a FFMP vai contrariar a estase venosa que desencadearia o processo inflamatório nos plexos hemorroidários. Por sua vez, esse estímulo inflamatório iria aumentar a permeabilidade e fragilidade vascular, com possível necrose do endotélio, culminando em hemorragia. Adicionalmente, este fármaco reduz a expressão de moléculas de adesão endoteliais, inibindo assim a ativação, migração e adesão de leucócitos a nível capilar. Esta inibição leva à redução da libertação de mediadores inflamatórios (radicais livres de oxigénio, prostaglandinas e tromboxano, por exemplo), originando também uma diminuição da hiperpermeabilidade capilar (11).

Posto isto, é evidente a eficácia deste fármaco no tratamento sintomático da HD, promovendo não só redução da dor, hemorragia, corrimento anal e prolapso nos episódios agudos de crise hemorroidária, como também previne a recorrência das crises e diminui a sua duração e severidade em caso de doença crónica (10).

Após consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Daflon®, confirmei que a posologia adequada para esta indicação terapêutica implica tomar, nos primeiros 4 dias, 2 comprimidos de dosagem 500mg, 3 vezes ao dia, seguidos de 3 dias nos quais se devem tomar 2 comprimidos de 500mg, 2 vezes ao dia. Ao terminar este ciclo o utente deve voltar à posologia de manutenção, tomando 2 comprimidos de 500mg, uma vez por dia. Verifiquei também que, apesar da incidência nesta população, a evidência científica sobre a utilização de Daflon® na gravidez é limitada ou inexistente, optando-se por evitar a utilização deste medicamento (16). A abordagem à DH nesta população recai sobre medidas conservadoras, nomeadamente, alterações ao estilo de vida e regime alimentar, podendo ser oportunamente introduzida a suplementação de fibra ou laxantes suaves. Só em situações refratárias deve ser ponderado o uso de fármacos flebotónicos orais ou de fármacos analgésicos de aplicação (12).

Conclusão: Os bioflavonoides são fitoquímicos amplamente empregues e conhecidos, os quais apresentam resultados eficazes e satisfatórios no controlo sintomático da crise hemorroidária decorrente (ou não) da DH. Com esta atividade destaco a importância do aconselhamento farmacêutico na gestão da crise hemorroidária aguda ou DH crónica, utilizando um fármaco bem-estabelecido que constitui uma forte opção terapêutica por permitir prevenção de recorrências e de progressão da patologia para estados mais avançados, implicando perda de qualidade de vida por parte do doente, assim como de recursos aos profissionais de saúde e sistemas de saúde.

ATIVIDADE 3

Título: Formação em escola primária sobre a importância da proteção solar

Contextualização: Ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e do estágio curricular tornou-se particularmente clara a função do farmacêutico na comunidade, não só como conselheiro perito no medicamento, mas também como promotor do conhecimento em todos os estratos sociais e idades. Motivada pelo meu gosto em trabalhar com crianças e jovens, organizei e ministrei uma formação num colégio de ensino primário nos arredores da FA, abordando o tema “Proteção solar”. Recorrendo a fontes de informação fidedignas produzi uma apresentação animada em formato *PowerPoint*, de forma a captar a atenção da população mencionada, juntamente com um jogo didático, que visou consolidar a informação adquirida pelos jovens, utilizando a plataforma online *Kahoot*. Para finalizar a formação pude ainda, com o apoio da FA, fornecer amostras de protetores solares aos alunos e ensinar-lhes como aplicar corretamente o protetor solar na face.

Desenvolvimento/intervenção: Comecei a formação com um vídeo introdutório ao tema, que ilustrava de forma rápida e concisa os efeitos do sol (e radiação) na pele. Após visualização deste vídeo, iniciei uma sessão de interpretação do mesmo, para tentar compreender o quão familiarizados estavam os alunos com este tema, registando no segundo *slide* da apresentação *PowerPoint* (**Anexo I**) algumas das intervenções dos jovens. Posto isto, prossegui com a apresentação, introduzindo-os às radiações emitidas pelo sol, os seus benefícios e os riscos inerentes à exposição exagerada e desprotegida.

Os benefícios da exposição solar já são há muito conhecidos no desenvolvimento saudável do ser humano e outros organismos, bem como o seu papel fundamental para a existência da vida no nosso planeta. Entre os vários tipos de radiação emitida pelo sol, cerca de metade constitui a

radiação visível que nos permite ver e perceber cores. O sol emite ainda radiações que não são visíveis, de entre as quais a infravermelha (IV), que nos causa a sensação de calor, e a ultravioleta (UV) (17). Esta última é classificada de acordo com o seu comprimento de onda em UVA, UVB e UVC, havendo particular preocupação com os raios UVA e UVB que conseguem chegar à superfície da terra sem serem totalmente absorvidos pela camada de ozono, como acontece aos raios UVC (18). Para além de fonte de energia, a radiação solar estimula a produção de vitamina D e melatonina, a fixação de cálcio e fósforo, e promove também uma sensação de bem-estar acompanhada de melhoria de humor (18,19).

No entanto é importante ter em atenção que, se pequenas quantidades de radiação UV são benéficas para o bom funcionamento do organismo, grandes e excessivas quantidades desta radiação vão exercer efeitos nefastos sobre a nossa saúde. A radiação UVB, apesar de útil por promover a produção de vitamina D, quando em excesso, é responsável pelas queimaduras solares, comumente conhecidas como escaldões, provocando possíveis mutações nas células que poderão evoluir para cancro da pele. Quanto à radiação UVA, quando em excesso leva a um precoce envelhecimento da pele, traduzido por rugas e/ou manchas na pele (17,20,21).

A crescente incidência de cancro da pele que se tem vindo a verificar nos últimos anos e a sua bem estabelecida relação com a exposição solar (fator causal em cerca de 90% dos casos), proclama a imperativa necessidade de investir na prevenção da doença através da proteção solar, em especial das crianças (19,22).

Foi neste contexto que introduzi as medidas de segurança e proteção solar recomendadas. Comecei por falar no protetor solar, explicando como funciona e o correto uso do mesmo.

O protetor solar deve ser usado diariamente, independentemente do tipo de pele, aplicando-se pelo menos 15 a 30 minutos antes da exposição solar, de forma homogénea pelas áreas expostas à radiação solar, evitando a zona dos olhos. Sublinhei a importância de aplicar protetor em zonas que são facilmente negligenciáveis como as orelhas, a parte posterior do pescoço, o dorso das mãos e o peito dos pés. Adicionalmente, recomendei o uso de protetor solar em forma de stick labial, de forma a não negligenciar os lábios (20,23). É recomendada a reaplicação do protetor solar a cada 2 horas e sempre que se tome banho ou se transpire muito, dado que a água reduz em muito a eficiência dos filtros solares (20,21).

Quanto ao modo de ação do protetor solar, este depende do tipo de protetor: nos protetores físicos, também conhecidos como minerais, há reflexão da radiação UVA e UVB (protetor de largo espectro) por nanopartículas, não havendo absorção da radiação e sendo por isso os mais adequados para idades pediátricas; nos protetores químicos, verifica-se um processo de absorção da radiação pela camada de protetor, que depois é reemitida na forma de radiação térmica,

inofensiva para a pele. Atualmente a maioria das formulações já possui ambos os filtros, obtendo-se assim o benefício de ambos e uma maior proteção (17,19).

Ainda no tópico do protetor solar, decidi esclarecer o significado da sigla FPS ou *SPF* que integra(m) obrigatoriamente o rótulo dos protetores solares. FPS significa fator de proteção solar (do inglês, *SPF, Sun Protection Factor*) e representa a relação entre a quantidade mínima de radiação UVB que causa eritema na pele que está protegida por um protetor solar e a quantidade mínima de radiação UVB que causa eritema na pele sem proteção solar (19,21). A eficácia do fotoprotetor deve ser indicada no rótulo consoante três categorias: fotoproteção baixa (inclui FPS 6 e 10), média (FPS 15, 20 e 25), elevada (FPS 30 e 50), e a muito elevada (referente apenas a FPS 50+) (21). As crianças são mais suscetíveis às radiações solares UVA e UVB que os adultos por terem uma pele mais fina e sensível e pela sua capacidade de produção de pigmento protetor (melanina) ser ainda pouco desenvolvida. Por isso as recomendações indicam, para as idades pediátricas superiores a 6 meses, a utilização de fotoprotetores com FPS alto ou muito alto, preferencialmente 50+ e que contenha ambos filtros químicos e físicos (23).

Todavia, a segurança e proteção solar não passam apenas pelo uso de um fotoprotetor, já que estes produtos têm uma proteção limitada e, portanto, devem ser adotados como uma medida de proteção extra, não como medida principal (19,22). Para além disto, realço que, a radiação UV é refletida facilmente pelas superfícies claras e(ou) espelhadas como a areia branca, a água e a neve. É, então, fundamental o uso de óculos de sol com filtro de UVA e UVB para proteção dos olhos, especialmente quando na presença de olhos claros, pois têm uma sensibilidade à radiação inerente à falta de pigmento, vestuário adequado (roupa clara reflete melhor a radiação), chapéu ou boné que proteja a face, olhos e lábios da radiação, e em caso de visita à praia ou piscina, o uso de guarda-sol é sempre recomendado (17,20,21,23).

Para concluir sobre as medidas de segurança e proteção contra a radiação solar, introduzi o conceito de semáforo solar ou relógio solar (imagem no **Anexo I**), que ajuda na visualização das horas em que o sol está mais forte e durante as quais deve ser evitada a exposição solar - entre as 11:00 e 16:00 (19,21–23).

Conclusão: A fotoproteção é considerada a melhor estratégia para a prevenção dos efeitos nefastos a curto prazo e a longo prazo da radiação solar na nossa saúde. Apesar de haver muita informação e facilidade de acesso à mesma, atualmente, muitas vezes a informação e novos conhecimentos não são acompanhados por mudanças no comportamento. Defendo que a escola é uma peça fulcral na formação não só académica das próximas gerações, devendo ser um local no qual se tem acesso a informação atual e segura e onde se possam desmistificar crenças erróneas, educando para a mudança em prol da saúde.

SECÇÃO B- FARMÁCIA HOSPITALAR

1. Contextualização do estágio curricular

Realizei a vertente de farmácia hospitalar no Hospital CUF Tejo (HTJO), localizado na Avenida 24 de Julho, cidade de Lisboa, durante o período de 2 de maio a 30 de junho de 2022.

A rede de hospitais e clínicas CUF presta cuidados de saúde como entidade privada há 75 anos, sendo parte integrante do grupo José de Mello Saúde. Esta rede organiza-se internamente por *clusters*, sendo o HTJO integrante do *cluster* Tejo juntamente com os hospitais CUF Cascais e CUF Sintra e com as clínicas CUF Almada, Miraflores, Belém, São Domingos de Rana e Nova SBE. Graças a este sistema de organização, a CUF consegue agilizar processos logísticos, havendo um melhor aproveitamento de recursos e repartição de tarefas que culminam no nível de excelência da sua prestação de cuidados de saúde.

O HTJO abriu portas em 2020, vindo substituir o antigo Hospital CUF Infante Santo. Atualmente conta com 3 pisos de Internamentos com cerca de 213 camas e 5 pisos de ambulatório onde se inserem os gabinetes de consultas e exames, assim como os Hospitais de dia médico e oncológico. Ademais, conta com um bloco que interliga os serviços de Atendimento Permanente, Unidade de Cuidados Intensivos, Imagiologia, Unidade de Exames Especiais e Bloco Operatório. Destaco que o HTJO disponibiliza, ainda, serviço de Cuidados Domiciliários.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do HTJO localizam-se no piso -1, sendo a Direção Técnica da responsabilidade da Dra. Rita Maria Reis Oliveira. A equipa dos SF é constituída por mais 9 farmacêuticos e 9 Auxiliares de Ação Médica (AAM).

Sob supervisão da minha monitora, e em associação com a instrução e orientação da equipa multidisciplinar dos SF, pude aprender sobre as diferentes valências da farmácia hospitalar e o seu papel em assegurar a segurança e qualidade do medicamento, assim como dos seus circuitos de distribuição, de forma a garantir as necessidades farmacoterapêuticas dos doentes a tempo e em segurança.

Experienciei ainda uma filosofia e ética de trabalho em que o farmacêutico hospitalar é integrado numa equipa multidisciplinar, desempenhando a sua função de forma presente e proativa nos serviços clínicos pelos quais é responsável. Para além das reuniões clínicas realizadas semanalmente com a equipa de cada serviço, decorrem também todas as quintas-feiras as sessões clínicas no auditório do CUF *Academic Center* (zona do HTJO projetada para a instrução dos profissionais de saúde, alunos e também civis), as quais advogam pela difusão dos conhecimentos entre serviços clínicos e comunicação de feitos dos mesmos.

2. Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 2 - Atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular em farmácia hospitalar

Semanas	02/05 -	09/05 -	16/05 -	23/05 -	06/06 -	13/06 -	20/06 -	27/06 -
	06/05	13/05	20/05	27/05	10/06	17/06	24/06	30/06
Serviços/ Atividades	VFPM DIDDU APF LNE	DIDDU HDM IG3 IG4	DIDDU LNE IG4 APF	DIDDU LNE HDM IG4 HDO	DIDDU LNE UCIP IG3 IG4	DIDDU UCIP BO HDO UCP	DIDDU UCIP IG4	DIDDU UCIP UEC AP
Obs: Durante a semana de 23/05 a 3/06 estive em isolamento devido a infecção por COVID-19. VFPM- Validação farmacêutica das prescrições médicas; DIDDU- distribuição de medicamentos (Distribuição Clássica e Individual em Dose Unitária); APF- Armazém de Produtos Farmacêuticos; LNE- Laboratório de medicamentos manipulados não-estéreis; HDM- Hospital de Dia Médico; IG3- Internamento Geral Piso 3; IG4- Internamento Geral Piso 4; HDO- Hospital de Dia Oncológico; UCIP- Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente; BO- Bloco Operatório; UCP- Unidade de Cuidados Paliativos; UEC- Unidade de Ensaios Clínicos; AP- Atendimento Permanente								

Ao longo das 9 semanas de estágio curricular em farmácia hospitalar contactei com todos os serviços do HTJO que são apoiados pelos SF e considero que foi um período exceccionalmente rico em aprendizagens, tanto práticas como teóricas.

No decorrer da 1ª semana fui introduzida aos procedimentos diários realizados na farmácia, com particular ênfase na validação farmacêutica das prescrições médicas (VFPM) provenientes dos vários serviços. Neste contexto, aprendi sobre o funcionamento dos *softwares* Glintt® e Soluções Clínicas®, ferramentas que permitem a consulta e cruzamento de dados clínicos dos utentes aquando da VFPM, como são os valores biométricos, resultados de análises clínicas e exames médicos, ou o historial/diário clínico. Tornou-se claro para mim o seu fundamental papel de auxílio às funções do farmacêutico, minimizando a ocorrência de potenciais erros terapêuticos e assegurando, consequentemente, a eficácia farmacoterapêutica e segurança do utente. Através destes *softwares* é possível então a distribuição de medicamentos individualmente em dose unitária em ciclos de 24h, salvaguardando possíveis alterações às prescrições médicas.

Apesar do particular enfoque no ponto anterior, fui também introduzida ao circuito especial de medicamentos estupefacientes e benzodiazepinas, e ao circuito especial de hemoderivados (apesar do cariz não obrigatório, no HTJO as benzodiazepinas são também incluídas nestes circuitos especiais), assim como a gestão do seu local de acondicionamento próprio e de acesso restrito, denominado coloquialmente de “cofre”. Relativamente a este tipo de circuito de medicamentos,

aprendi sobre o seu controlo e regulamentação que é feito através de anexos específicos ou para os estupefacientes e benzodiazepinas, ou para os hemoderivados. Existem 3 anexos para controlo dos estupefacientes: VII (pedido de aquisição), IV (descreve todos os movimentos internos do medicamento) e X (são os anexos enviados aos serviços para dispensa; cada anexo X é relativo a 1 fármaco e o nº deste anexo é criado através do anexo IV, permitindo o controlo do medicamento à unidade). Quanto aos medicamentos hemoderivados, estes são controlados segundo um anexo com duas vias (modelo nº 1809 da casa da moeda) (via serviço e via farmácia), sendo que cada anexo é referente também a um só hemoderivado, sendo imprescindível o nº de certificado de autorização de utilização de lotes (CAUL) ao correto preenchimento destes anexos. Devo realçar que além deste controlo por anexos, é realizada semanalmente uma contagem do “cofre” por forma a controlar mais eficientemente o circuito e *stock* destes medicamentos.

Dado que o “cofre” se encontra no interior do APF, pude também aprender sobre o funcionamento e gestão do mesmo, sendo introduzida aos conceitos de armazéns avançados (AA) e reposição de *stocks* por níveis através de um sistema de *Kanbans*. O APF do HTJO é organizado por formas farmacêuticas e por ordem alfabética, dispondo de salas específicas para acondicionamento de produtos inflamáveis e produtos consumíveis, assim como frigoríficos para acondicionamento de produtos refrigerados e uma zona de reembalagem de doses unitárias sólidas. Todos os serviços clínicos possuem *stock* de medicamentos, e outros produtos farmacêuticos, nos denominados AA. No APF a reposição de *stocks* é feita por níveis, através de um sistema de *Kanbans*, que consiste na atribuição de um cartão por cada produto, que indica quando é atingido o *stock* mínimo estabelecido para aquele produto em específico, e a quantidade a encomendar (este *stock* é calculado de forma que, enquanto se faz a reposição, nunca se esgote o produto totalmente).

Pude também contactar com o LNE, onde são produzidos os MM não-estéreis para suprir as necessidades do HTJO e das restantes unidades pertencentes ao *cluster* Tejo. Pude auxiliar na preparação de MM como provas de hipersensibilidade para a especialidade de Imunoalergologia, soluções aquosas de ácidos para uso externo, soluções orais de nistatina e uma solução para irrigação nasal de budesonida.

No decorrer das semanas seguintes, acompanhei a minha monitora aos serviços clínicos nos quais é a farmacêutica responsável, nomeadamente o HDM onde se realizam as provas de hipersensibilidade e processos de dessensibilização (entre outros), o IG3 e IG4 que são serviços de internamento geral cirúrgico e não-cirúrgico, e a UCIP. Nestes serviços pude presenciar o serviço de acompanhamento e seguimento terapêutico ao utente, integrado com as restantes equipas de profissionais, verificando-se uma sinérgica troca de informação e discussão de soluções farmacoterapêuticas e focada em cada utente.

Para além dos serviços clínicos supramencionados, tive a oportunidade de visitar os serviços clínicos da responsabilidade dos outros farmacêuticos do HTJO, nomeadamente o serviço oncológico (hospital de dia), o Bloco Operatório, a UCP, a UEC e o AP.

Este contacto próximo com os outros profissionais de saúde, e mesmo com os doentes, nos diferentes serviços, veio adicionar uma forte vertente de dinamismo e omnipresença à minha visão do que é o farmacêutico hospitalar. Foi graças a esta multitude de experiências que pude aprimorar as minhas competências técnicas e um sentido acrescido de responsabilidade que me acompanhará ao longo da minha carreira.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

ATIVIDADE 1

Título: Preparação de provas de hipersensibilidade ao fármaco Cefuroxima – Laboratório de Não-Estéreis

Contextualização: O LNE do HTJO é responsável pela produção de todos os MM não-estéreis requeridos pelos serviços clínicos do HTJO e restantes hospitais e clínicas do Cluster Tejo. Foi neste contexto que pude participar na preparação de cápsulas contendo diferentes dosagens de cefuroxima para realização de uma prova de provocação oral (PPO), a pedido do HDM.

Desenvolvimento/intervenção: As reações de hipersensibilidade a fármacos (RHSF) constituem um problema comum na prática clínica, estando associadas a uma crescente complexidade e morbilidade dos tratamentos farmacológicos, e representando cerca de 15% das reações adversas a medicamentos (RAM) (24,25). As RAM são divididas em tipo A e em tipo B: nas reações de tipo A é verificado um efeito farmacológico do medicamento que não era preconizado/desejado, mas que é previsível; já nas reações de tipo B esse efeito é imprevisível. É nesta última categoria que se inserem as RHSF (26).

Assim, é essencial haver um diagnóstico eficaz que se baseie não só no historial clínico por forma a tentar estabelecer relação causal entre os sintomas e a substância suspeita, mas também na realização de provas cutâneas e(ou) PPO que efetivamente possam confirmar o diagnóstico inicial. Ainda são verificados casos de diagnósticos erróneos, nomeadamente em crianças, resultando numa evasão desnecessária a fármacos que de outra forma seriam eficazes e seguros, condicionando a terapia medicamentosa a alternativas que poderão ser menos eficazes e(ou) seguras (24,27).

A PPO é então considerada como teste *gold-standard* para estabelecer ou excluir o diagnóstico de hipersensibilidade a fármacos em vários países, podendo esta ferramenta ser

utilizada para identificar fármacos alternativos em casos de hipersensibilidade confirmada (24). Esta prova tem por base a exposição controlada ao fármaco sob vigilância médica, decorrendo em intervalos regulares nos quais são administradas por via oral dosagens crescentes até que o valor cumulativo destas doses corresponda à dose terapêutica diária para aquele fármaco. No entanto, cada indivíduo tolerará de forma diferente o fármaco e, portanto, terá de ser suspensa a prova se surgir alguma RAM, sendo essa dosagem aceite como o limiar de tolerância (24,26,27).

É no HDM que decorrem estas provas, sendo efetivado um pedido, através de uma prescrição médica, aos SF para preparação das diferentes dosagens do fármaco. Após receção da prescrição, dá-se a VFPM, por forma a conferir se a dosagem é correta para o utente, entre outros parâmetros.

No caso prático que presenciei foram preparadas 4 dosagens distintas do antibiótico cefuroxima a partir de comprimidos de 500 mg. Para tal, foi necessário pulverizar os comprimidos e acondicionar a quantidade correta de pó em cápsulas, criando assim as dosagens requeridas de 50mg, 100mg, 150mg e 200mg, que, cumulativamente, originam a dose total de 500mg de cefuroxima.

Seguindo as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar” (Decretos-Lei nº 90/2004, de 20 de abril e nº 95/2004, de 22 de abril), pude auxiliar a minha monitora nos procedimentos inerentes à preparação das cápsulas no LNE. Inicialmente preenchi a ficha de lotes internos e as fichas de preparação dos MM, calculando de seguida a quantidade de pó necessária para cada dosagem. Prossegui com a pulverização de 2 comprimidos utilizando um almofariz e pilão, seguindo-se a pesagem do pó em balança analítica e impressão das massas pesadas em papel autocolante, que são depois incluídas na ficha de preparação do MM. O passo seguinte foi o enchimento manual de cada cápsula individualmente, para cada dosagem necessária. Por último, separei as cápsulas em saquetas individuais, nas quais anotei a dosagem, para proceder, depois, à reembalagem das mesmas. Todo este processo foi supervisionado pela minha monitora e pude acompanhar no final a dispensa da prova ao HDM.

Conclusão: Para além da aquisição e aplicação de conhecimentos teóricos e técnicos, através desta atividade pude presenciar em primeira mão o trabalho entre equipas clínicas que se vive no HTJO, em prol do utente e sucesso do seu tratamento. Através da manipulação de medicamentos o farmacêutico consegue gerar soluções para lacunas terapêuticas e auxiliar nas decisões médicas com o objetivo de proporcionar um tratamento individualizado e seguro. No contexto do caso que experienciei, o farmacêutico não poderia deixar de ter um papel ativo, aplicando o seu conhecimento do medicamento à criação de uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico de uma das afeções mais perigosas no universo farmacoterapêutico: a hipersensibilidade a fármacos.

ATIVIDADE 2

Título: Receção e conferência de tratamentos oncológicos e dispensa em regime ambulatório

Contextualização: Aquando das minhas visitas ao serviço de oncologia, nomeadamente ao HDO, pude contactar com o quotidiano do farmacêutico nessa área, que envolve tarefas como a receção dos tratamentos oncológicos provenientes do laboratório de citotóxicos do Hospital CUF Descobertas e acompanhamento do farmacêutico responsável na dispensa de medicamentos em regime de ambulatório.

Desenvolvimento/intervenção: No HDO o farmacêutico desempenha um papel fulcral na gestão da farmacoterapia, aconselhamento e trabalho próximo com os oncologistas, como especialista do medicamento, denotando-se também uma vertente muito humana de apoio e seguimento do utente e seu quadro clínico.

Uma das várias responsabilidades diárias do farmacêutico no HDO consiste na verificação dos agendamentos de tratamentos para o dia, seguida da receção e conferência desses mesmos tratamentos. A organização interna da rede CUF permite que a preparação de medicamentos estéreis e citotóxicos seja centralizada no Hospital CUF Descobertas, sendo esses medicamentos depois distribuídos por estafetas internos, às diferentes unidades orgânicas que realizaram o pedido de produção. Portanto, quando o estafeta entrega os medicamentos é função do farmacêutico conferir que todos os tratamentos requeridos foram entregues e monitorizar a temperatura e humidade dos mesmos durante e após o seu transporte, através do termohigrómetro que acompanha a medicação no interior da mala.

Assim, com recurso a software específico, pude verificar se a temperatura e humidade no interior da mala de transporte eram adequadas aos fármacos que foram distribuídos. Posteriormente recolhi os tratamentos a serem administrados no próprio dia, utilizando sempre equipamento de proteção individual caso houvesse algum derrame de conteúdo citotóxico, separando-os por utente em cestos individuais. Auxiliei o farmacêutico responsável na conferência dos tratamentos, verificando o nome e número do utente na ficha de pedido e no medicamento entregue, assim como o número de lote, as substâncias ativas e a sua dosagem, a solução de diluição (quando aplicável) e data de preparação. Verifiquei também a integridade dos sistemas de dispensa, quer fossem bombas infusoras, seringas ou sistemas de perfusão, e se nos casos de tratamentos fotossensíveis, o sistema estava devidamente protegido da luz. Após conferir todos os tratamentos e preencher a folha de receção, organizei os cestos com os tratamentos e fichas

de tratamento de cada utente para que a equipa de enfermagem pudesse ter acesso rápido aos mesmos aquando da hora agendada para a administração.

Adicionalmente, pude acompanhar por várias vezes o farmacêutico responsável nas dispensas de medicamentos em regime de ambulatório, que não os tratamentos administrados no HDO, tanto a utentes em necessidade de tratamento sintomático (presenciei dispensa de fármacos antieméticos e analgésicos, maioritariamente), como a utentes em tratamento quimioterápico oral em ambiente domiciliário.

Testemunhei um acompanhamento farmacêutico informado, atualizado e acima de tudo individualizado. Em tom de conversa, o farmacêutico responde a questões colocadas pelo utente, tentando esclarecer e, muitas vezes, tranquilizar o doente, enquanto vai simultaneamente percebendo os progressos recentes na terapêutica. Há sempre o cuidado em sensibilizar o utente para que esteja atento a possíveis efeitos secundários como a síndrome de mãos-pés ou distúrbios gastrointestinais persistentes, que devem ser monitorizados para que se possa atuar eficazmente, aliviando-os. Após aferir a condição do doente, o farmacêutico introduz o medicamento a dispensar, explicando a sua indicação terapêutica, mecanismo de ação, regime posológico e potenciais efeitos secundários que o doente poderá experienciar.

Conclusão: Esta atividade permitiu-me alargar os meus conhecimentos teóricos sobre a área de Oncologia, nomeadamente sobre os diferentes protocolos de tratamento e seguimento dos utentes, assim como conhecimentos práticos como gestão dos tratamentos a realizar no próprio dia, dispensa de medicação adjuvante e aconselhamento do utente. Destaco a importância do farmacêutico em todas as etapas do processo clínico, desde a validação e aconselhamento sobre a escolha de protocolo de tratamento, alicerçado no estudo constante do diário clínico do utente e atualização de conhecimentos sobre os protocolos, até ao aconselhamento do próprio utente, desempenhando então um papel multifacetado e omnipresente, fundamental para o desfecho de cada caso clínico e mesmo para a gestão do Serviço de Oncologia.

ATIVIDADE 3

Título: Estudo do papel da lactulose no tratamento da encefalopatia hepática

Contextualização: No âmbito da VFPM foi-me sugerido que pesquisasse sobre a fisiopatologia da encefalopatia, enquadrando o mecanismo de ação do fármaco lactulose no tratamento desta patologia.

Desenvolvimento/intervenção: A encefalopatia hepática (EH), também conhecida como encefalopatia porto-sistêmica, é uma síndrome neuropsiquiátrica reversível, que engloba o amplo espectro de distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos observados em casos de insuficiência hepática (tanto crônica como aguda) e/ou shunt portossistêmico (28).

A apresentação clínica desta patologia é intrinsecamente heterogênea, sendo que este espectro de distúrbios varia desde alterações subclínicas até ao coma. Conforme ilustrado na **Figura 1**, à medida que a doença progride verifica-se um crescente comprometimento da função intelectual, estado de consciência, e função neuromuscular, acompanhadas de alterações comportamentais (29).

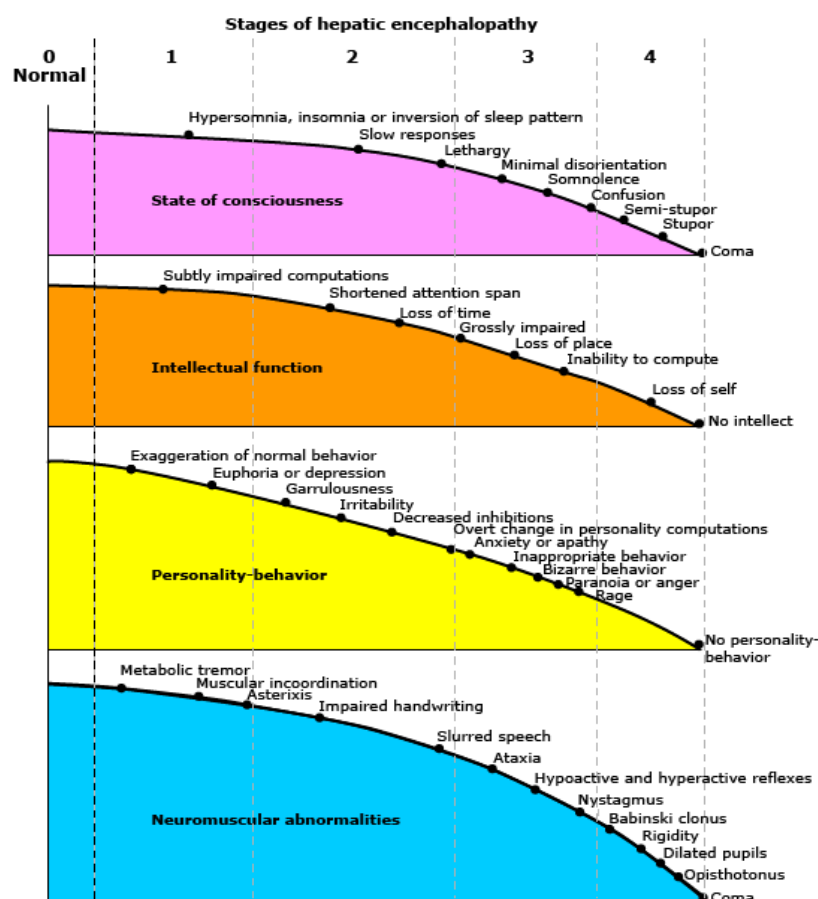


Figura 1- Progressão dos sintomas e sinais clínicos observados na EH (retirado de (29))

A fisiopatologia da EH é complexa e apenas parcialmente conhecida, surgindo várias hipóteses ao longo dos anos, na tentativa de explicar os efeitos observados. Apesar disto, tem-se verificado na comunidade científica um crescente reconhecimento da relação complexa e sinérgica entre os seguintes fatores na patogénese da EH: amoníaco (NH_3), inflamação, stress oxidativo e disbiose intestinal. Destaco, para contexto do aconselhamento da lactulose nesta patologia, e por ser amplamente considerado como o fator mais significativo, o amoníaco (30,31).

O amoníaco é ubiqüitário no organismo humano, sendo subproduto do metabolismo dos compostos azotados. O intestino é a principal fonte de amoníaco, gerado tanto pela ação da enzima glutaminase, que catalisa a desaminação da glutamina a glutamato nos enterócitos, como pela atividade da microbiota intestinal. Este composto é alvo de reações de destoxificação no fígado, maioritariamente, através do ciclo da ureia, e em menor escala em órgãos periféricos, como o cérebro ou o rim (31).

Quando em insuficiência hepática, o fígado torna-se incapaz de metabolizar o amoníaco eficientemente, verificando-se um aumento da concentração deste composto a nível da circulação sanguínea – hiperamonemia – que a ação destoxificante dos órgãos periféricos não consegue controlar (30,31). Consequentemente, o amoníaco atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), chegando ao cérebro, onde é metabolizado pelos astrócitos em glutamina. Quando em elevada concentração nos astrócitos, a glutamina induz edema, alterações morfológicas e, consequentemente, disfunção celular (efeitos da neurotoxicidade do amoníaco). Adicionalmente, a exposição destas células ao amoníaco induz a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) que, por sua vez, vão ativar a cascata inflamatória, desencadeando-se uma resposta inflamatória sistémica (30).

É importante destacar que, a nível intestinal, a microbiota desempenha um papel determinante na patogénese da EH. É sabido que a flora basófila gram-negativa degrada as proteínas presentes nos alimentos, formando amoníaco e outras aminas. Em situação de disbiose, na qual haja favorecimento deste tipo de bactérias, há produção de maior quantidade de amoníaco e aminas, os quais são passíveis de ser absorvidos para a corrente sanguínea, causando hiperamonemia (32).

Tendo em conta que a EH traduz-se por quadros clínicos muito heterogéneos, o tratamento desta patologia deve ser multifacetado, objetivando, nomeadamente, diminuir a produção e acumulação de amoníaco, atenuar a inflamação sistémica e controlar a flora intestinal (30).

A lactulose, dissacarídeo sintético que atua como laxante osmótico, é considerada como tratamento de 1ª linha no tratamento da EH, promovendo diminuição da produção e da acumulação de amoníaco no intestino. É um dissacarídeo não-absorvível a nível gastrointestinal que, quando metabolizado, promove acidificação do lúmen intestinal. Esta diminuição no pH impede a absorção do amoníaco que, por ser uma substância básica, uma vez em meio ácido estará na sua forma protonada, não-absorvível (amónia; NH_4^+). Para além disto, este fármaco diminui a acumulação do amoníaco no intestino por promover um trânsito intestinal mais rápido, levando, assim, a uma excreção mais rápida dos compostos azotados, amoníaco e amónia (30,32).

Adicionalmente, a lactulose exerce efeito pré-biótico na flora intestinal, promovendo o crescimento de estirpes bacterianas acidófilas benéficas, como são as *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Sendo composta por galactose e frutose, a lactulose atua como fonte energética de hidratos de carbono para estas bactérias (que são sacarolíticas), e durante a sua metabolização há formação de ácido láctico, composto que vai acidificar o meio, promovendo ainda mais o crescimento das bactérias acidófilas e suprimindo o crescimento das bactérias alcalófilas (proteolíticas), que iriam formar amoníaco e outros produtos azotados a partir das proteínas presentes nos alimentos (30,32).

No que diz respeito à dosagem e posologia, é recomendada uma dose entre 20-30 mg de lactulose, *per os*, entre 2-4 vezes por dia, tanto para episódios agudos como para EH recorrente. Deve-se aferir a dosagem mais adequada para o doente, de forma a obter 2 ou 3 dejeções moles por dia. Pode, ainda, ser administrada a lactulose em forma de enema, caso não seja possível administrar por via oral (33).

Conclusão: Através deste trabalho de pesquisa, pude trabalhar o meu conhecimento sobre a EH, corroborando e completando o conhecimento teórico que adquiri ao longo do MICEF sobre insuficiência hepática e as suas possíveis complicações. Consciencializei-me de que o conhecimento científico do Farmacêutico Hospitalar tem um valor e impacto incalculável na prestação de cuidados de saúde. Enquanto futura profissional de saúde, saliento a importância da constante atualização dos conhecimentos para que se possa validar, retificar e até mesmo aconselhar sobre os regimes farmacoterapêuticos prescritos, promovendo o maior nível de segurança e eficácia quanto possível.

PARTE 2. TEMAS DE DESENVOLVIMENTO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

TEMA DE DESENVOLVIMENTO 1:

Título: Medicamento manipulado de Gestrinona em Creme O/A lipossomado para tratamento individualizado na endometriose

RESUMO

A endometriose é uma doença sistêmica, do foro inflamatório, com prevalência significativa, principalmente na população de mulheres em idade fértil, estando associada a manifestações dismenorreicas acentuadas e a fenômenos como a infertilidade e a disfunção sexual, causando um extenso impacto na qualidade de vida da doente.

Anteriormente a indústria farmacêutica disponibilizou uma resposta para o tratamento desta patologia, o fármaco Gestrinona, *per os*. No entanto, esse fármaco foi retirado do mercado, deixando de ser solução farmacoterapêutica. É neste contexto que a Farmácia Comunitária de Manipulação surge como solução, possibilitando preparação de medicamentos manipulados com esta substância, adaptando a dose à necessidade diária da doente, com resultados satisfatórios no tratamento da doença e, por consequência, na melhoria da qualidade de vida da doente.

Recentemente, têm sido verificados resultados terapêuticos muito satisfatórios quando formulados cremes para aplicação vaginal, constituídos pelo fármaco Gestrinona incorporada em base de creme O/A lipossomado, ao qual podem ainda ser associadas concomitantemente outras substâncias ativas com características antioxidantes e anti-inflamatórias, como os extratos de *Uncaria tomentosa*, *Endopleura Uchi* e astaxantina (Miodesin®), Extrato de *Pinus pinaster* (ou Pycnogenol) e Resveratrol.

Palavras-chave: Endometriose; dismenorreia; gestrinona; miodesin; creme lipossomado O/A; medicamento manipulado

INTRODUÇÃO

A endometriose define-se classicamente como uma patologia ginecológica benigna, mas crônica, do foro inflamatório, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero. Atualmente é considerada como uma patologia sistêmica ao invés de predominantemente pélvica, dado que afeta os metabolismos hepático e no tecido adiposo, leva a inflamação sistêmica e altera a expressão genética no cérebro provocando sensibilização à dor e alterações de humor. Desconhecem-se ainda todos os efeitos e mecanismos da doença, mas reconhece-se que não são limitados à região pélvica (34).

O seu mecanismo inflamatório é dependente de estrogénio e, portanto, a endometriose apresenta alta prevalência nas mulheres em idade fértil, sendo a principal causa de dor pélvica crónica, disfunção sexual e infertilidade (35).

Não obstante alguns casos assintomáticos, a endometriose é causa frequente de sintomas como dismenorreia, dispareunia, disquézia e disúria (36). Adicionalmente, pode ser associada a sintomas de depressão e fadiga. É, portanto, evidente o impacto desta doença crónica e de carácter recorrente na qualidade de vida do doente, implicando consequências diretas em atividades do dia a dia e/ou laborais, na vida sexual e consequentemente nas relações interpessoais do doente, quer no âmbito familiar como social (35,37).

É importante sublinhar, não só a sobreposição de sintomas, como a associação da endometriose à adenomiose que se observa em 30% dos casos (34,35). Esta última é caracterizada pela presença patológica de células epiteliais e estroma endométrico no miométrio (camada de músculo liso uterino), associada a hipertrofia muscular circundante, que se manifesta através de hemorragias uterinas exacerbadas, dor pélvica e infertilidade (38,39).

Posto isto, a endometriose é então considerada como uma doença de apresentação heterogénea. Conhecem-se três fenótipos bem estabelecidos para a endometriose pélvica: Endometriose superficial peritoneal (ESP), Endometriomas ováricos (EO) e Endometriose infiltrativa profunda (EIP), ilustrados na **Figura 2**. O fenótipo menos agressivo da doença é o ESP, no qual se verificam implantes endometrióticos superficiais na membrana serosa uterina, no peritoneu, ou mesmo em tecido subperitoneal das paredes pélvicas; O fenótipo EO caracteriza-se por um quisto ovárico cuja parede é revestida por tecido endometrial, contendo no lúmen um volume substancial de produtos sanguíneos coagulados ou não; Já o fenótipo EIP é considerado o mais agressivo, caracterizado por implantes subperitoneais com mais de 5 mm de profundidade e/ou implantes infiltrados na muscularia própria dos órgãos circundantes ao útero, envolvendo fibrose e remodelação tecidual substancial. Adicionalmente, a presença de EO é considerado como um indicador de severidade da EIP (35,40).

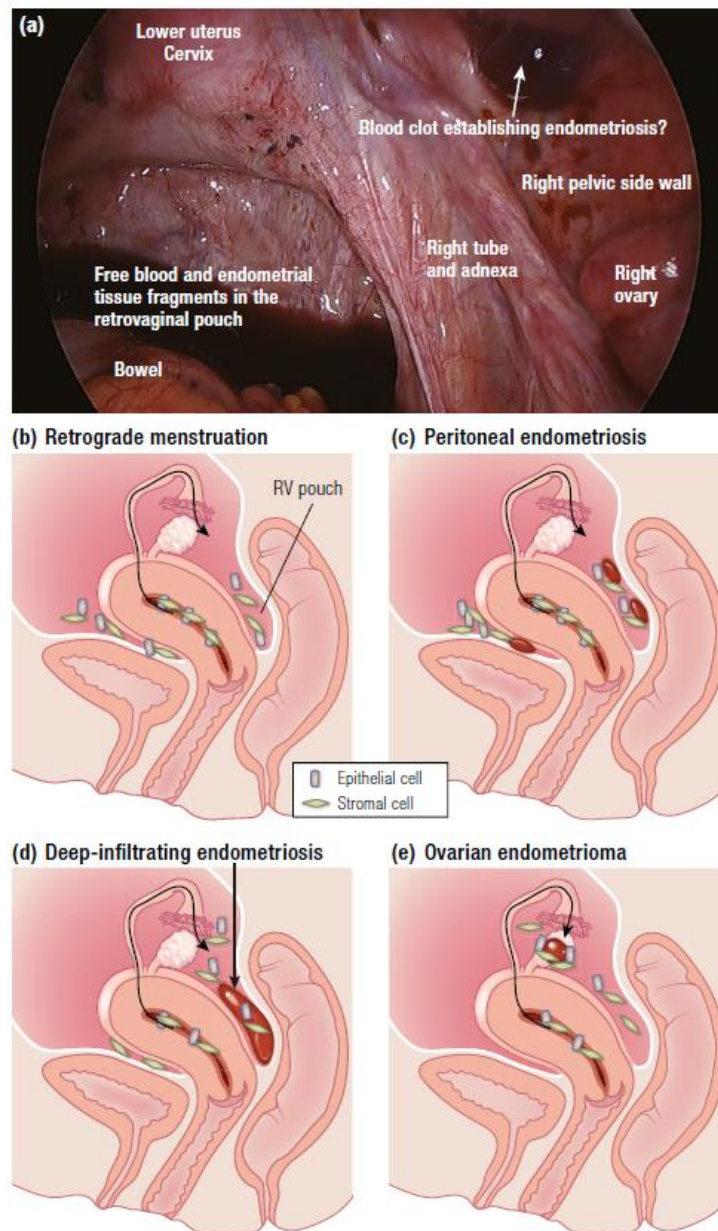


Figura 2- Fenótipos conhecidos de endometriose pélvica (retirado de (40))

O diagnóstico e tratamento são desafiantes por se tratar de uma doença muito heterogênea, a qual pode evoluir de forma insidiosa e assintomática ou, por contraste, apresentar episódios recorrentes de dor pélvica intensa e/ou sintomatologia em órgãos de localização extra-pélvica (41). Adicionalmente, estes sintomas são não-patognomônicos e, portanto, sobreponíveis com outras afeções, quer ginecológicas (dismenorreia primária, quistos ováricos, doença inflamatória pélvica, entre outros), quer não-ginecológicas (distúrbios funcionais do intestino e bexiga, distúrbios/lesões músculo esqueléticas, fibromialgia, entre outros). A urgência de um diagnóstico e tratamento precoces não poderia ser assunto mais importante, tendo em conta o impacto negativo observado na qualidade de vida da doente, fruto dos atrasos nestes mesmos pontos. Para além das razões acima

enumeradas, os atrasos no diagnóstico podem ser causados pela utilização intermitente de contraceptivos que causam supressão hormonal dos sintomas, pela escolha de exames médicos não-discriminatórios por parte do profissional de saúde, por erros no diagnóstico e até mesmo pela prática da normalização da dor menstrual acentuada, tanto pelas próprias mulheres, como pelos profissionais de saúde (42).

Atualmente, o diagnóstico da endometriose inicia-se com base no historial médico e familiar, sintomas e sinais observados, sendo posteriormente corroborado com o exame físico e imagiologia. Confirmam-se as suspeitas com o gold-standard do diagnóstico para a endometriose: a laparoscopia diagnóstica acoplada ao estudo histopatológico das lesões encontradas (37,42).

EPIDEMIOLOGIA

A endometriose afeta entre 5-10% das mulheres em idade fértil, independentemente da etnia e/ou classe social. É diagnosticada endometriose em 50-80% das mulheres que apresentam sintomas de dor pélvica e em cerca de 50% das mulheres que sofrem de infertilidade. Estes dados apontam atualmente para um total estimado de 190 milhões de mulheres afetadas pela endometriose a nível mundial (34,43).

Em termos de custos económicos são estimados 22 mil milhões de dólares só nos Estados Unidos da América (34)., enquanto na Europa foi estimado em 2012 um custo entre 0,8 milhões e 12,5 mil milhões de euros (44). Num estudo recentemente realizado pela *World Endometriosis Research Foundation* (WERF) foi demonstrado que a despesa económica relativa à endometriose é no mínimo comparável à de outras doenças crónicas como a diabetes mellitus, doença de crohn ou artrite reumatoide (43).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A fisiopatologia da endometriose permanece pouco conhecida, existindo já várias teorias que tentam explicar a sua origem (36,40,45).

No que diz respeito à endometriose pélvica, a teoria mais consensual é a da menstruação retrógrada de Sampson, descrita em 1925 (46), a qual defende que as células endometriais e outros produtos celulares, descamados aquando da menstruação, podem sofrer refluxo através das trompas de Falópio, libertando-se para a cavidade peritoneal. Sampson postulou que, no seio de um processo pró-inflamatório e pró-angiogénico, algumas das células endometriais presentes no fluido menstrual, são viáveis e capazes de aderir à superfície da cavidade peritoneal e dos órgãos lá presentes, onde se implantam e desenvolvem, originando lesões endometrióticas. (35,47,48).

No entanto, esta teoria explicita apenas a patogénese da endometriose pélvica, sendo incapaz de explicar a ocorrência de endometriose extra-pélvica. Isto sugere que a endometriose possa ser originada por mais do que um mecanismo fisiopatológico, e que a articulação entre fatores inflamatórios, genéticos, epigenéticos e ambientais, assim como a desregulação imunológica e hormonal sejam sinérgicos no desenvolvimento desta patologia (34,35).

A associação entre a inflamação e a ativação do gene da aromatase é uma das etapas essenciais no desenvolvimento e progressão da endometriose, mediada por alterações epigenéticas, como a metilação do DNA ou acetilação de histonas (49–51). A indução do gene da aromatase induz a produção local de estrogénios no tecido endometrial eutópico e lesões - quando num estado fisiológico saudável, o gene da aromatase encontra-se inibido, mas na presença de endometriose há ativação do promotor deste gene, devido à exposição a prostaglandinas pró-inflamatórias que se manifestam no estado inflamatório inerente a esta patologia. Cria-se, assim, um ciclo entre a produção de estrogénio e a inflamação crónica, mediado pelo fator nuclear kappa-B (NF-kB), e através do qual as células endometriais ectópicas vão sobrevivendo (51).

De forma resumida, os estrogénios induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ou a interleucina-1-beta (IL-1 β), que, por sua vez, ativam a sinalização de fatores de transcrição, dos quais destaco o fator nuclear kappa-B (NF-kB), como ilustrado na **Figura 3** (51). Este fator desempenha um papel central na progressão e gravidade da endometriose, através de múltiplos e complexos mecanismos. Quando é ativada a sinalização do NF-kB, que se encontra “sequestrado” pelo seu inibidor no citoplasma, ocorre fosforilação desse inibidor por cínases citoplasmáticas, permitindo que o NF-kB entre no núcleo, onde vai iniciar a sua atividade transcricional de várias citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) 1, 6 e 8 ou o TNF α , assim como de fatores angiogénicos, que promovem a invasão e adesão de células endometriais ectópicas, com consequente remodelação tecidular (51,52).

Os macrófagos peritoneais ativados podem também ativar a sinalização do NF-kB nas células endometriais, nomeadamente, através da IL-1 β , uma potente citocina produzida nos macrófagos ativados, induzindo ainda mais a produção de citocinas pró-inflamatórias (52).

Adicionalmente, os níveis aumentados de estrogénios induzem a ativação da COX-2, resultando numa aumentada produção de prostaglandinas, a qual ocasiona a supressão dos recetores de progesterona, que culmina na eventual resistência à progesterona. É este o mecanismo que está na origem da endometriose refratária ao tratamento contraceutivo com progestagénios (49–51,53).

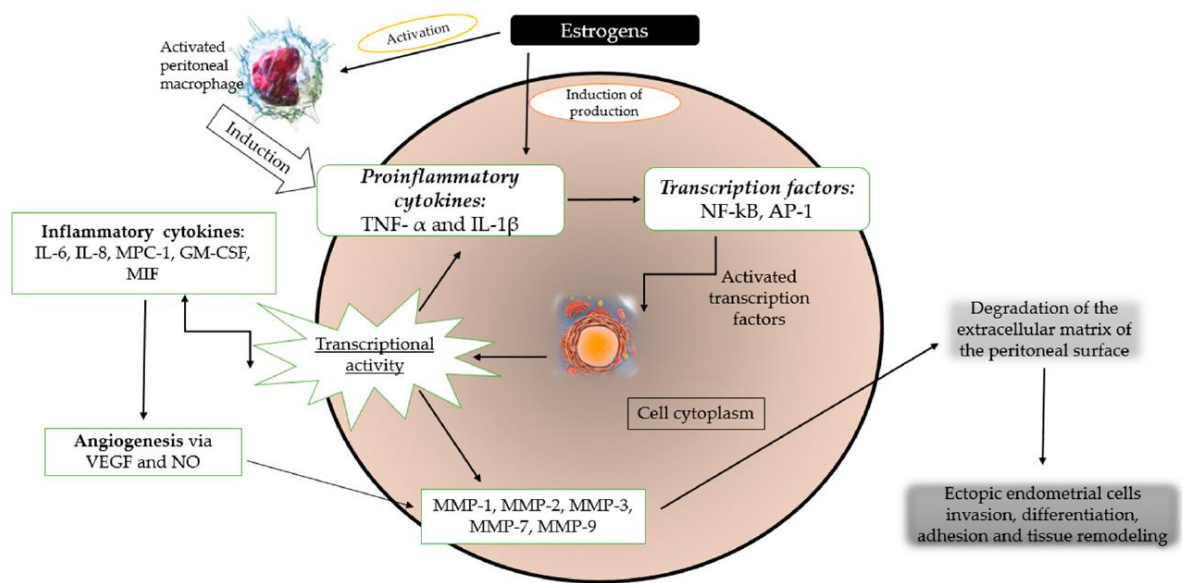


Figura 3- Vias moleculares envolvidas no desenvolvimento da endometriose

O somatório da hiperprodução local de estrogênios com a deficiência dos receptores de progesterona, gera um desequilíbrio entre os efeitos destas hormonas, culminando na dominância dos estrogênios e seus efeitos (53).

TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

Tratar a endometriose é sinónimo de abordar os dois maiores problemas associados a esta patologia: a dor e a infertilidade. Dado o carácter crónico desta patologia, os tratamentos descritos representam uma solução parcial, muitas vezes apenas temporária, para o alívio sintomático da dor, verificando-se recorrência dos quadros algícos quando cessado o tratamento (43).

O tratamento empírico da dor pode incluir a administração de AINES, analgésicos (nomeadamente o paracetamol), contraceptivos hormonais, progestagénios, antiprogestagénios, agonistas e antagonistas da hormona libertadora de gonadotropina (GnRH), e inibidores da aromatase. Estes tratamentos funcionam induzindo a redução dos níveis de estrogénio, amenorreia (ausência de menstruação) e atrofia do tecido endometrial (45,54).

Quando o tratamento empírico é incapaz de controlar os sintomas algícos, ou quando é certa a necessidade de tratamentos de longo-termo, o tratamento cirúrgico passa a ser uma forte opção terapêutica, fornecendo um tratamento curativo e eficaz na resolução da dismenorreia associada à endometriose (54).

No entanto, no que toca ao tratamento da infertilidade, tanto o tratamento cirúrgico, como o hormonal, em isolado, são inadequados. A terapia hormonal suprime a função ovárica, criando um

estado contraceptivo constante, acompanhado de atrofia endometrial, impossibilitando a gravidez. Atualmente, o tratamento cirúrgico tem apenas relevância no tratamento da infertilidade associada à endometriose, quando aplicado às tecnologias de reprodução assistida, e em associação a agonistas da GnRH. Foi demonstrado que, quando em protocolo de fertilização *in vitro*, a realização de um pré-tratamento de 3-6 meses com agonistas da GnRH, aumenta em 4 vezes a probabilidade de ocorrência de gravidez. Adicionalmente, foi sugerido que a administração a longo termo de agonistas da GnRH poderia aumentar a receptividade do endométrio, reduzindo a expressão da aromatase e COX-2 no tecido endometrial eutópico (54).

Novas estratégias no tratamento da endometriose

Considerando a endometriose como uma patologia hiperestrogénica e progesterona-resistente, que afeta não só o tecido endometrial, mas também o peritoneal, surge a necessidade de criar novas abordagens terapêuticas que possam combater esses obstáculos hormonais, beneficiando os doentes que são refratários ao tratamento com contraceptivos orais ou progestinas, sem terem que recorrer a agonistas da GnRH, que tipicamente originam um estado hipoestrogénico semelhante ao observado na menopausa (53).

Neste sentido, foi equacionada a utilização de hormonas que contrariam a dominância estrogénica, ativando os recetores androgénicos, ao invés dos recetores de progesterona, nomeadamente a gestrinona (53).

A gestrinona é uma hormona esteroide sintética, derivada da 19-nortestosterona, que é utilizada no tratamento da endometriose há mais de 30 anos. Este fármaco atua pela inibição da enzima aromatase, inibindo a formação de estrogénios, e promovendo, assim, um aumento dos níveis de testosterona livres. Esta ação anti-estrogénica, anti-progesterona e androgénica confere um carácter ideal ao perfil farmacológico da gestrinona, para aplicação no tratamento da endometriose (55).

Esta molécula é altamente eficiente quando administrada *per os*, mas os efeitos secundários resultantes da sua atividade androgénica impuseram grandes barreiras à sua utilização. Assim, foram desenvolvidas no Brasil outras vias de administração da gestrinona, das quais destaco a via vaginal pelo sucesso terapêutico, e pelo seu carácter simples e não-invasivo, que proporciona a autoadministração e reduzidos efeitos secundários (53). Destaco, também, que a grande vantagem desta via de administração baseia-se na evicção do efeito de primeira passagem hepático, o qual é substituído pelo efeito de primeira passagem uterino. Este último representa uma forma muito eficaz de concentrar fármacos na região pélvica, antes que estes sejam distribuídos pela circulação sistémica pela veia e artéria vaginal. O efeito de primeira passagem uterino permite, então, que os fármacos administrados através da mucosa vaginal atinjam altas concentrações nos tecidos pélvicos, independentemente da concentração sanguínea/plasmática (49,53,55).

As hormonas são excelentes fármacos candidatos à administração transdérmica, dadas as suas características físico-químicas que os tornam particularmente adequados à difusão através da pele, nomeadamente o seu notável baixo peso molecular e lipofilia equilibrada (56).

Mais recentemente, o desenvolvimento de excipientes/veículos com melhor perfil de permeação como o creme lipossomado na forma de emulsão óleo em água (O/A), de nome comercial Pentravan® (Fagron, Holanda) permitiram ultrapassar as limitações dos cremes e geles transdérmicos tradicionais, nomeadamente a necessidade de aplicar muita quantidade de produto, e numa área significativamente grande, de modo que a SA possa atingir a circulação sistémica em quantidade suficiente para exercer a sua atividade farmacológica ou biológica (56). A melhor permeação deste creme é devida à sua tecnologia nanossomal, na qual uma bicamada de fosfolípidos de origem vegetal engloba a substância ativa, permitindo que esta penetre a pele e mucosas até aos vasos sanguíneos – no caso da administração vaginal, permite que penetrem, neste caso, até aos vasos sanguíneos vaginais e uterinos (57).

Estudos recentes demonstraram a eficácia na administração vaginal de gestrinona em base de creme O/A lipossomado, tanto em regime de monoterapia, como em associação com outras substâncias ativas, impondo-se como uma solução eficaz e válida no tratamento da dismenorreia associada à endometriose (50,53,55,56).

Associações terapêuticas com gestrinona

Dado o sucesso da administração de gestrinona em creme lipossomado O/A, começaram a estudar-se novas associações de fármacos que pudessem atuar de forma sinérgica no tratamento da dismenorreia, objetivando uma atenuação mais eficiente e rápida do estado inflamatório, com consequente reversão da dessensibilização dos recetores de progesterona e resistência à molécula (49,58). A **Tabela 3** resume algumas das SA que foram testadas em associação à gestrinona via vaginal, visando um melhor controlo da inflamação e dismenorreia associadas à endometriose.

Miodesin® (Fagron, Brasil) é o nome comercial dado ao extrato vegetal obtido das folhas de *Uncaria tomentosa* e *Endopleura Uchi*, entre outros, as quais são plantas medicinais originárias da Amazónia, com ampla aplicação no tratamento de condições do foro inflamatório (58). Cerca de 2,7% deste extrato é composto por alcaloides oxindólicos, os quais possuem uma potente ação inibitória sobre a produção de TNF α , uma citosina pró-inflamatória, por um mecanismo dependente do NF-kB, que atenua a cascata inflamatória (50,58). Mais recentemente, a formulação do Miodesin® passou a incluir extrato de *H. pluvialis*, uma microalga de água doce, rica em astaxantina. Esta substância é um pigmento beta-carotenoide, que apresenta fortes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, para além da sua ação como inibidor da ativação do NF-kB. Assim, a sua atividade é sinérgica com os anteriores extratos vegetais presentes no Miodesin®, nomeadamente como anti-inflamatório e analgésico (50).

Tabela 3- Substâncias ativas testadas em associação com a gestrinona no tratamento da endometriose ((53,55,58,59)

Substância ativa	Efeito farmacológico	Mecanismo de ação	Via de administração	Dose e posologia	Dose de gestrinona associada e posologia
Miodesin®	Anti-inflamatório	Inibição da produção de TNF α	Vaginal	500 mg, 1 vez por dia	2,5 mg
Extrato de <i>Pinus Pinaster</i>	Antioxidante, anti-inflamatório e analgésico	Inibição da atividade do NF-kB	Oral	100 mg, 1 vez por dia	5 mg, 3 vezes por semana
Resveratrol	Anti-inflamatório e analgésico	Inibidor da HDAC Inibidor da aromatase	Oral	30 mg, 1 vez por dia	

HDAC- Histona desacetilase; NF-kB- Fator nuclear kappa B; TNF α - Fator de necrose tumoral alpha

Estudos recentes evidenciam que a utilização de menores doses de gestrinona (2,5 mg, em vez dos 5 mg utilizados em regime de monoterapia), em associação com Miodesin® promovem uma maior eficácia, e rapidez, em termos de redução da dor e do volume uterino em casos de endometriose (58).

Quanto ao extrato de *Pinus Pinaster*, consiste numa mistura complexa de flavonoides, extraídos da casca do pinheiro *Pinus pinaster*, o qual bloqueia a ação do NF-kB, aquando da sua atividade transcricional. Este efeito pode ser potenciado pela associação com resveratrol, um inibidor da aromatase (53).

O Resveratrol, um fitoquímico polifenólico, integrante da classe química dos estilbenos, é um inibidor da HDAC com marcada atividade analgésica e antioxidante. A inibição da síntese de prostaglandinas, via inibição de enzimas como a aromatase e a COX, estão na base da sua ação anti-inflamatória, assim como a inibição de células imunitárias ativadas e de citocinas pró-inflamatórias (51,59). Foi demonstrado que, ao fim de 3 meses de tratamento, a dismenorreia era já ausente nos doentes tratadas com gestrinona em creme O7A lipossomado, associada à toma oral de resveratrol e extrato de *Pinus pinaster* (59).

METODOLOGIA

A eficácia destes medicamentos manipulados no tratamento da endometriose foi avaliada em diferentes estudos, dos quais destaco os presentes na **Tabela 4**. Foram utilizadas escalas visuais analógicas (EVA) para determinar os scores de dor, antes e após o tratamento com os medicamentos manipulados, sendo pedido às participantes para pontuar a dor sentida numa escala visual que varia de zero a 10, onde zero corresponde à ausência de dor e 10 à pior dor imaginável, onde uma pontuação superior a 6 constituía critério de inclusão nos estudos (49,50,55,58).

Tabela 4- Metodologia utilizada nos estudos que demonstram a eficácia dos MM no tratamento da endometriose

Estudos	<i>Maia et al. 2018</i> (58)	<i>Maia et al. 2019</i> (50)	<i>Maia et al. 2014</i> (55)
População	. n= 42 .Fenótipo EIP e endometriose associada a leiomioma	. n= 48 . Fenótipo EIP	. n= 15 . Fenótipo EIP .Doentes refratárias a tratamento hormonal
Substâncias, dosagem e posologia	<u>Grupo A:</u> Gestrinona, 5 mg/ml, via vaginal, 2 vezes por semana	<u>Grupo A:</u> Gestrinona, 2,5 mg/g, via vaginal, 2 vezes por semana	Gestrinona, 5 mg, via vaginal, 3 vezes por semana + <i>Pinus pinaster</i> , 100 mg, via oral, 1 vez por dia + Resveratrol, 30 mg, via oral, 1 vez por dia
	<u>Grupo B:</u> Gestrinona, 2,5 mg/ml, via vaginal, 2 vezes por semana + Miodesin®, 500 mg, via vaginal, 1 vez por dia	<u>Grupo B:</u> Gestrinona, 2,5 mg/ml, via vaginal, 2 vezes por semana + Miodesin®, 500 mg, via vaginal, 1 vez por dia	
	<u>Grupo C:</u> Miodesin®, 500 mg, via vaginal, 1 vez por dia	<u>Grupo C:</u> Gestrinona, 1 mg/g + Miodesin® (HP), 170 mg, via vaginal, 1 vez por dia*	
Score de dor	> 6 (média de 9)	> 6 (média de 9)	> 7 (média de 9)
Obs: Todas as substâncias administradas por via vaginal foram dissolvidas em creme O/A lipossomado. Foi aconselhada a administração das substâncias por ambas as vias de administração, ao deitar; EIP, Endometriose infiltrativa profunda; HP, nova formulação do Miodesin, que inclui extrato de <i>H. pluviallis</i> (rico em astaxantina) *Uso concomitante das duas substâncias			

RESULTADOS

Em todos os estudos foi verificada uma redução significativa dos scores de dor aferidos pré-tratamento, verificando-se uma tendência de maior redução quando utilizadas as associações de fármacos, ao invés da monoterapia.

No estudo de *Maia et al. 2018*, como ilustrado na **Figura 4**, apesar da significativa redução da dor em todos os grupos, especialmente após um mês de tratamento, foi verificada uma ainda maior redução nos scores da dor no grupo B, tratado com Gestrinona e Miodesin®, tanto no primeiro mês de tratamento, como no segundo.

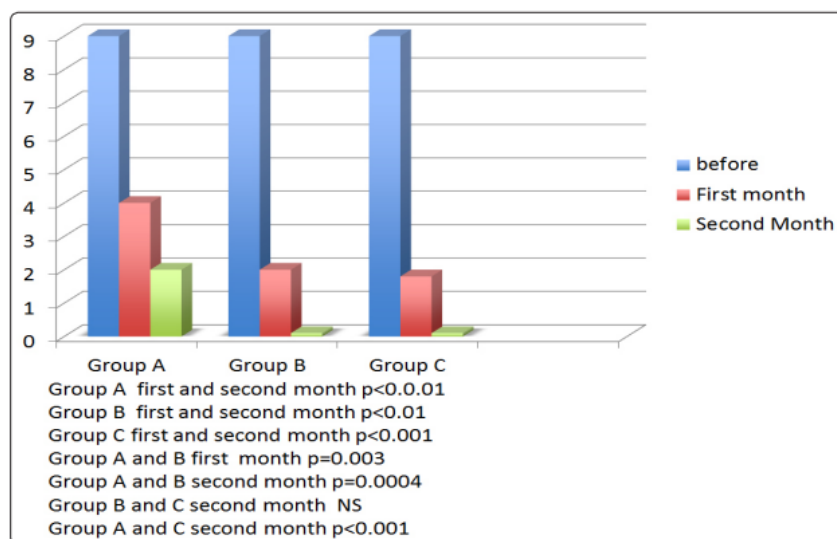


Figura 4- Redução nos scores de dor observada nos tratamentos com gestrinona e Miodesin® isolados e em associação (retirado de (58))

Adicionalmente, e em concordância com o acima descrito, a redução no volume uterino, observada após o segundo mês de tratamento, foi também maior no grupo B que nos restantes: 30% do grupo A, 34% no grupo B e 24% no grupo C (58).

Assim, conclui-se que um tratamento constituído por menores doses de Gestrinona em associação a Miodesin® é mais eficiente na redução da dor e volume uterino que um tratamento com apenas gestrinona ou apenas Miodesin®, em doses mais elevadas. A maior eficácia do tratamento de associação de substâncias é acompanhada de uma menor incidência de efeitos secundários androgénicos, devido às menores doses de gestrinona empregues (58).

Já no estudo de *Maia et al. 2019*, verificou-se que a gestrinona em monoterapia (grupo A) apresentou uma redução significativa dos scores de dor após o primeiro mês de tratamento. No entanto, como ilustrado na **Figura 5**, esta redução continuou a ser menor que a observada nos outros dois grupos de tratamento, de entre os quais se destaca o grupo C, tratado com gestrinona em associação com a nova formulação de Miodesin®, que inclui o extrato de *H. pluvialis*. Foi também observado que após o primeiro mês de tratamento, todos os grupos apresentaram uma maior percentagem de doentes sem dor (score de dor no valor de 0), apesar de a maior percentagem

pertencer ao grupo C, isto é, o tratamento administrado no grupo C produziu maior percentagem de doentes sem dor após o primeiro mês de tratamento (50).

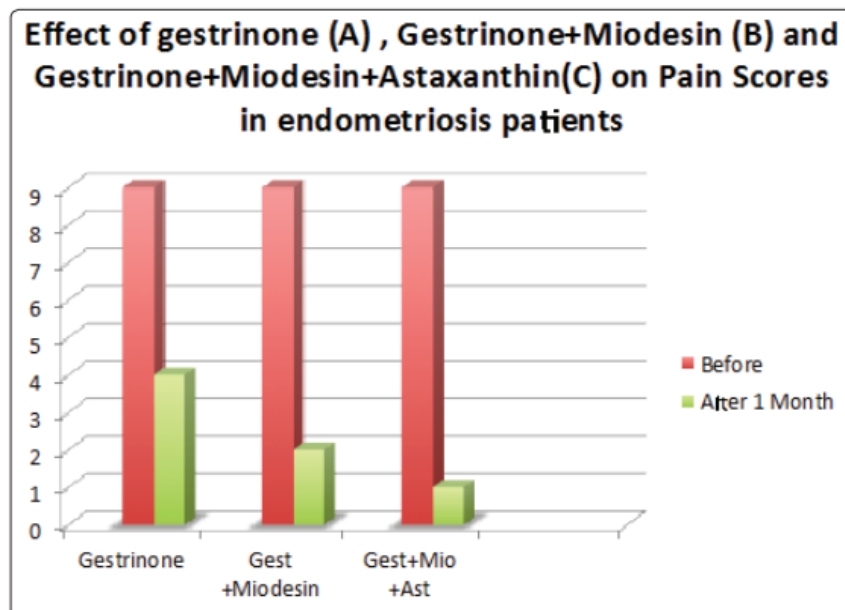


Figura 5- Redução da dor observada nos diferentes grupos de tratamento com gestrinona, miodesin® e astaxantina (retirado de (50))

Estas observações são sugestivas de que, apesar de ser administrada uma menor dose de Miodesin® no grupo C, a associação do extrato de *H. pluvialis* rico em astaxantina promoveu um efeito sinérgico que permitiu reduzir a dose da substância ativa, sem comprometer a sua eficácia. Adicionalmente, houve uma melhor adesão à terapêutica por parte das doentes ao ser reduzido o volume de creme a administrar por via vaginal (50).

O mesmo tipo de observação foi feito, também, no estudo de *Maia et al. 2014*, no qual se verificou uma redução global no *score* de dor, do valor médio inicial de 9, para o valor de 3 após o primeiro mês de tratamento, e para 0,5 após o segundo mês de tratamento. Destaco que, após os seis meses de tratamento, todas as doentes declararam não sentir dor, mesmo durante relações sexuais. Quanto à redução no volume uterino, observou-se uma redução de 108 cm³ para 88 cm³, após o segundo mês de tratamento (55).

A redução total do *score* da dor, verificada neste estudo foi proporcionada pelo uso concomitante de gestrinona com substâncias inibidoras do NF-κB, como os flavonoides presentes no extrato de *pinus pinaster*. A ação antioxidante do resveratrol e *pinus pinaster* pode ter induzido uma redução no stress oxidativo característico da endometriose, contribuindo para a bem-sucedida resolução da dor, verificada nas doentes que receberam este tratamento. Este estudo preliminar

demonstra os excelentes efeitos analgésicos deste tratamento de associação de gestrinona, por via vaginal, com antioxidantes de origem natural, *per os* (55).

CONCLUSÃO

A endometriose é uma doença predominantemente do foro inflamatório, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero e associada a manifestações álgicas e fenómenos de infertilidade e disfunção sexual, que em muito afetam a qualidade de vida das doentes.

A Gestrinona tem sido amplamente utilizada no tratamento desta patologia pelos seus efeitos androgénicos, anti-estrogenicos e anti-progesterona, que contrariam os fatores fisiopatológicos que estão na origem da endometriose.

Perante o problema da saída do fármaco Gestrinona, *per os*, do mercado, foi equacionada a possibilidade de produzir medicamentos manipulados com esta substância, como resposta à necessidade das doentes. Nesse sentido, foram realizados vários estudos, que objetivaram a avaliação e testagem das formulações, substâncias ativas e possíveis associações terapêuticas, assim como comprovar a eficácia dos tratamentos. A obtenção de resultados muito satisfatórios nestes estudos ocasionou a produção de medicamentos manipulados em resposta à lacuna terapêutica que havia sido criada.

Assim, a Farmácia Comunitária de Manipulação surge como solução, proporcionando a preparação destes medicamentos manipulados de forma segura e eficaz, em dose e forma farmacêutica adequadas às necessidades da doente.

TEMA DE DESENVOLVIMENTO 2:

Título: Dispositivos Auto-Injetores de Adrenalina na Abordagem à Anafilaxia

RESUMO

A Anafilaxia é a manifestação mais grave de doença alérgica, sendo considerada como emergência médica, tanto pela severidade dos quadros clínicos, como pela imprevisibilidade inerente a este tipo de reação de hipersensibilidade. É unânime, entre as guidelines regionais, nacionais e internacionais, a recomendação da adrenalina como tratamento de primeira linha, devendo ser administrada o mais rapidamente possível, de modo a aumentar as chances de sobrevivência e travar a evolução para anafilaxia bifásica. A necessidade e urgência em administrar imediatamente a adrenalina requerem um pronto acesso ao fármaco em qualquer momento do dia, surgindo assim os dispositivos auto-injetores como solução prática e adaptada ao estilo de vida dinâmico que se experiencia no mundo atual. Enquanto profissionais de saúde, cabe aos médicos e farmacêuticos a orientação e o esforço para que todos os indivíduos afetados tenham acesso e utilizem corretamente os dispositivos auto-injetores, os quais são, até hoje, a única opção para evitar um desfecho fatal no episódio anafilático. Estar atualizado e investigar mais, e melhor, permite-nos dar resposta às necessidades e questões da população, promovendo a adesão à terapêutica e, conseqüentemente, diminuindo a morbidade e a mortalidade associadas a esta afeção.

Palavras-chave: Anafilaxia; reação anafilática; alergia; dispositivo auto-injetor; adrenalina; epinefrina; aconselhamento farmacêutico.

INTRODUÇÃO

A anafilaxia, ou reação anafilática, enquadra-se nas reações de hipersensibilidade como a mais severa manifestação clínica de doença alérgica aguda. Tendo em conta a repercussão na qualidade de vida dos indivíduos que sofrem de anafilaxia, é extremamente importante haver uma difusão transversal e eficiente da informação na comunidade e entre os diferentes profissionais de saúde, nomeadamente, no que toca à prevenção dos episódios agudos, correta identificação dos sinais e sintomas, e atempada atuação perante o desenrolar do episódio.

Apesar dos esforços realizados pelos sistemas de saúde e sociedades científicas, no sentido de uniformizar a informação e estabelecer critérios de diagnóstico e de intervenção terapêutica, a anafilaxia continua a ser pouco reconhecida. A sua natureza heterogénea, em termos de mecanismos fisiopatológicos e quadro clínico observado, introduz o fator de imprevisibilidade quanto à severidade dos sintomas e desfecho de cada episódio, tornando difícil a tarefa de uniformizar procedimentos e decisões clínicas. Consequentemente, verifica-se uma incerteza e desconhecimento generalizado em relação a esta afeção, que culminam num diagnóstico e tratamento incorretos,

verificando-se frequentemente uma subadministração da terapêutica recomendada como primeira linha: a adrenalina (60).

Neste sentido, em 2020 a World Allergy Organization (WAO) criou as guidelines “WAO *Anaphylaxis Guidance 2020*”, compilando informação de guidelines já publicadas e considerando nova evidência científica, com o objetivo de difundir globalmente o conhecimento *state-of-the-art* sobre o diagnóstico, gestão e tratamento da anafilaxia, visando a prevenção de recorrências na comunidade e redução da mortalidade, enquanto também agilizando a alocação de recursos para gestão da anafilaxia (61). Para além disto, estas guidelines apresentaram, uma nova e mais abrangente definição de anafilaxia, promovendo a uniformização a nível mundial: “A anafilaxia é uma severa reação sistémica de hipersensibilidade que, geralmente, tem um início rápido e pode causar morte. A anafilaxia severa é caracterizada pelo comprometimento, potencialmente fatal, das vias respiratórias, respiração, e/ou da circulação, que podem ocorrer na ausência dos típicos sinais dérmicos ou de choque circulatório” (61,62).

Apesar de serem variados os sintomas observados em episódios anafiláticos, enumerados na **Tabela 5**, quando observados isoladamente, não são patognomónicos de anafilaxia.

Tabela 5- Exemplos de sinais e sintomas associados à anafilaxia

Sistema ou Órgãos-alvo	Pele e mucosas	Sistema Nervoso	Sistema Respiratório	Sistema Circulatório	Sistema Digestivo
Sinal ou sintoma	Prurido	Ansiedade ou agitação	Congestão e prurido nasal	Frequência cardíaca irregular (taquicardia, bradicardia, palpitações)	Náuseas
	Rubor	Cefaleia			Vómitos
	Urticária	Confusão	Prurido e edema da orofaringe		Diarreia
	Angioedema	Sensação de claustrofobia	Estridor	Hipotensão	Dor abdominal
	Edema dos lábios e língua	Tonturas	Dispneia	Paragem cardiovascular	Sabor metálico

No entanto, as guidelines instituídas pela WAO fornecem um critério de diagnóstico/identificação de anafilaxia, que permite identificar quando o conjunto de sintomas observados se trata, muito provavelmente, de uma reação anafilática. Este critério refere que é muito provável estar perante um caso de anafilaxia quando qualquer uma destas duas condições se verifica: a primeira condição envolve observação dos típicos sinais dérmicos (por exemplo, prurido ou edema dos lábios e língua), associados a sintomas significantes em, pelo menos, 1 outro sistema de órgãos

(por exemplo, hipotensão, vômitos ou dispneia); já a segunda condição envolve o comprometimento dos sistemas respiratório e/ou cardiovascular (broncoespasmo, oclusão da orofaringe ou hipotensão aguda), após exposição a um dado alergénio conhecido, mesmo que na ausência dos típicos sinais dérmicos (61).

Os mecanismos fisiopatológicos da anafilaxia são variados, sendo, muitas vezes, comuns entre os alergénios, e podendo estar presentes simultaneamente (61). Podem dividir-se as reações anafiláticas, consoante o seu mecanismo fisiopatológico, em três grandes grupos: reações imunológicas, não-imunológicas e idiopáticas. Distinguem-se, ainda, as reações imunológicas em IgE-dependentes e IgE-independentes (63).

A maioria das reações anafiláticas integram as reações imunológicas, nomeadamente as reações imunológicas IgE-dependentes, caracterizadas pela produção de IgE específica ao alergénio, após uma primeira exposição. Apesar de complexo, o processo de produção de IgE específicas resulta da diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE, induzida pela ação das células T *helper* do tipo 2 (Th2), isto após haver prévia apresentação do(s) antígeno(s) (presentes no alergénio) aos linfócitos T CD4⁺. Este processo decorre predominantemente nos nódulos linfáticos, havendo posterior difusão da IgE pela vasculatura e tecidos, estabelecendo ligações cruzadas com os recetores de alta afinidade para IgE (FcεRI) presentes nas células efetoras, predominantemente mastócitos e basófilos (61,63,64).

Numa póstera reexposição ao alergénio, os antígenos interagem com o complexo IgE/FcεRI, iniciando a sinalização intracelular que culmina na desgranulação dos mastócitos e basófilos, e libertando-se mediadores e substâncias quimiotáticas, responsáveis pelas manifestações clínicas da anafilaxia, consoante descrito na **Tabela 6**. Adicionalmente, esta sinalização intracelular induz a produção *de novo* destes mediadores, favorecendo o recrutamento adicional de células inflamatórias, nomeadamente eosinófilos, propagando-se ainda mais a resposta imune e inflamatória associada à reação alérgica (63,64).

Tabela 6- Exemplos de mediadores libertados na anafilaxia e efeitos da sua ação (adaptado de (63))

Mediadores	Efeito fisiopatológico
Histamina, leucotrienos, tromboxano, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas	• Contração do músculo liso • Secreção mucosa • Vasodilatação • Aumento da permeabilidade vascular • Ativação eosinofílica • Adesão plaquetária
Triptase, quimase, carboxipeptidase, catepsina G	• Ativação do sistema complemento e cascata de coagulação • Quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos • Ativação e desgranulação de mastócitos
Fator de necrose tumoral α e fator nuclear $\kappa\beta$	• Produção do fator de ativação plaquetário

Exemplos de estímulos que causam este tipo de reação são: certos fármacos, nomeadamente beta-lactâmicos, anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), agentes biológicos ou anestésicos; meios de contraste; aero-alergénios; latex; venenos e/ou picadas de insetos; alimentos como ovo, leite e laticínios, soja, marisco ou frutos de casca rija; fluido seminal; alergénios ocupacionais (61).

No que toca às reações anafiláticas imunológicas IgE-independentes, são reações mediadas por Imunoglobulina G (IgG), ou pela ativação do sistema complemento (61,64,65). O mecanismo mediado por IgG foi já demonstrado em modelos animais, e envolve a libertação do fator de ativação plaquetária pelas células efetoras (basófilos, neutrófilos e macrófagos), induzida pela interação do alergénio com o complexo IgG/Recetor Fc γ RIII. Apesar de ainda não ter sido completamente demonstrado este mecanismo em modelos humanos, tem surgido evidência científica que corrobora o papel essencial do fator de ativação plaquetária como mediador na anafilaxia (64,65). Este tipo de reação é causado por estímulos como os meios de contraste, e alguns fármacos, nomeadamente os dextranos, agentes biológicos e AINES (61).

Quanto às reações anafiláticas não-imunológicas, a sua origem recai sobre a ativação direta das células efetoras (mastócitos e basófilos), sem que haja envolvimento de IgE, IgG, ou imunocomplexos, isto é, sem haver ativação do sistema imune (63,65). A ativação das células, e consequente desgranulação, pode ser efetivada através da interação do alergénio com recetores membranares específicos (do tipo proteína G), propiciando a libertação de mediadores como a histamina ou o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (65). Os estímulos que causam este tipo de reação são, maioritariamente, fatores físicos, como o sol ou o exercício físico, o etanol e fármacos como a vancomicina ou analgésicos opioides, entre outros (61).

Quando não é possível identificar o estímulo ou agente etiológico, mesmo após extensa investigação, a reação anafilática é classificada como idiopática. Por essa razão, este tipo de reação constitui um diagnóstico por exclusão (60).

Independentemente do mecanismo fisiopatológico (e do próprio estímulo) que está na origem da reação anafilática, certos fatores endógenos, e a presença de outros cofatores, influenciam o desenvolvimento e severidade do episódio anafilático. Fatores endógenos são os que se relacionam com a idade, comorbidades (nomeadamente rinite alérgica, eczema, mastocitose, asma e outras patologias do trato respiratório, patologias cardiovasculares e psiquiátricas), ou até com o estado hormonal do indivíduo (por exemplo, a mulher na menopausa), e que por si só podem contribuir para que se desenvolva uma reação anafilática severa. Fatores externos, ou cofatores, incluem exercício físico, infeções agudas, estado emocional e associação com stress, alterações à rotina diária (por exemplo, viagens frequentes), polimedicação (AINES, Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores β adrenérgicos são os mais comuns, entre outros) e o consumo recreativo de álcool e/ou drogas (substâncias ilícitas??). Estes contribuem para a amplificação da reação anafilática e são, muitas vezes, dependentes da idade do indivíduo. Ambos os fatores e cofatores devem ser considerados quando é averiguado o historial do utente, de forma que os profissionais de saúde possam ter uma visão completa (ou mais completa possível), tomando decisões informadas e seguras, visando a redução da recorrência e severidade dos episódios anafiláticos precedentes (61).

EPIDEMIOLOGIA

Os dados disponíveis sobre anafilaxia são essencialmente dados de mortalidade, casuísticas de doentes tratados em ambulatório e/ou internamento ou amostragens da população em geral. Ao equacionar fatores como a heterogeneidade populacional, a adoção de diferentes guidelines ou critérios de diagnóstico e tratamento, ou mesmo os diferentes graus de diferenciação das unidades de saúde onde são avaliados e tratados os doentes, conclui-se que estes dados podem ser pouco rigorosos, e frequentemente traduzem estimativas por defeito, ocasionadas pela considerável taxa de subdiagnóstico e subnotificação verificada nesta patologia (60,66).

Apesar de não existir um valor exato, estudos recentes admitem uma prevalência estimada em 0,3%, a nível europeu, ou seja, aproximadamente 1 em cada 300 indivíduos sofre um episódio de anafilaxia durante a sua vida (60,66). Quanto à incidência, um estudo recente a nível europeu aferiu uma incidência que variava de 8,4-50 casos por cada 100,000 pessoas/ano e uma mortalidade entre 1-3 casos por cada milhão/ano, ou seja, aproximadamente 2% dos casos de anafilaxia teriam um desfecho mortal (66).

Em Portugal, os dados sobre esta patologia eram, até 2011, obtidos através de um sistema de notificação instituído pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), ao qual apenas os sócios da sociedade tinham acesso e registavam voluntariamente os casos observados, limitando a veracidade dos dados. Posteriormente foi implementado o Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA) e criada uma Norma pela Direção-Geral da Saúde que instituiu a obrigatoriedade de notificar a anafilaxia, propiciando-se, assim, o aumento das notificações, a melhoria na informação disponibilizada sobre a anafilaxia e a partilha dessa informação no sistema de saúde. Os dados preliminares dos primeiros 10 meses de funcionamento do CPARA indicam uma incidência de 11,2 casos por cada 100,000 habitantes (60).

É importante salientar que a anafilaxia é frequente e erroneamente considerada um fenómeno raro, sendo pouco reconhecida e subestimada, tanto pela população em geral, como por uma parte ainda muito significativa dos profissionais de saúde (63). Tem-se verificado um aumento da prevalência, sobretudo em idades pediátricas, e nomeadamente em idade pré-escolar, sendo os alimentos a etiologia mais frequente associada a esta população (66).

GESTÃO E TRATAMENTO DO EPISÓDIO ANAFILÁTICO AGUDO

Como emergência médica, a anafilaxia requer uma rápida identificação e tratamento, sendo, por isso, imperativa a educação do doente, dos profissionais de saúde e da população em geral.

A gestão do episódio agudo é feita em duas fases, segundo indicação de guidelines instituídas pela WAO e EAACI. Primeiramente, o doente deve tentar gerenciar o episódio ao autoadministrar o fármaco recomendado como 1.^a linha de tratamento, isto é, adrenalina por via intramuscular (IM), assim que identificar o início da reação. Em adição ao uso precoce de adrenalina, deve ser removido o estímulo desencadeante, assim que possível, e otimizada a postura do indivíduo para garantir um adequado retorno venoso: deitado com as pernas elevadas, sentado com as pernas elevadas, caso se observem manifestações predominantemente respiratórias, ou deitada no seu lado esquerdo com a cabeceira da cama em nível ligeiramente inferior em relação ao resto do corpo, caso se trate de uma mulher grávida. A segunda fase consiste em intervenções adicionais, facultadas por profissionais de saúde qualificados, quando a reação anafilática se demonstra refratária ao tratamento inicial com adrenalina IM, como a administração de oxigénio, fluidos, anti-histamínicos H1 e H2, glucocorticoides, agonistas β_2 ou adrenalina em dispositivo inalador (61,67).

Destaco que, apesar da implementação de guidelines nacionais, internacionais e mundiais, o uso atempado de adrenalina permanece subótimo. Uma revisão sistemática realizada em 2010 apontou hiatos na gestão dos episódios agudos de anafilaxia, nomeadamente administração de adrenalina pouco frequente, e quando administrada, verificavam-se atrasos significativos. Um estudo

mais recente de 2012 corrobora a observação do anterior, apontando a persistência de um hiato entre as recomendações de gestão e tratamento dos episódios anafiláticos e o que era na realidade praticado, salientando que de 2114 doentes com anafilaxia severa, apenas 12% receberam tratamento com adrenalina (apesar de 50% receberem tratamento com anti-histamínico e 51% com glucocorticoide) (63).

A evidência científica que apoia a imediata administração IM de adrenalina como tratamento de 1.^a linha na reação anafilática é significativamente mais robusta que a evidência que suporta o uso de anti-histamínicos e glucocorticoides como tratamento inicial na anafilaxia. Esta primeira consiste, não só em estudos observacionais realizados em doentes de risco para anafilaxia, como também em estudos clínicos farmacológicos randomizados, estudos em modelos animais, estudos in vitro e estudos retrospectivos, incluindo estudos epidemiológicos e de fatalidade (68).

Quando se verificam atrasos na administração de adrenalina, administração em dosagem insuficiente, ou falha na administração de glucocorticoides, há um risco superior para que se desenvolvam procedentes recorrências, também denominada por anafilaxia bifásica (69). Esta é caracterizada por uma reação inicial, em tudo semelhante à reação anafilática típica, seguida de um período assintomático, que perdura por cerca de uma hora, seguido de um subsequente retorno das manifestações clínicas associadas à reação anafilática, mesmo que não haja reexposição ao estímulo desencadeante (70).

CARACTERIZAÇÃO DA ADRENALINA

A adrenalina, também conhecida como epinefrina, é uma catecolamina endógena que desempenha um papel fundamental como hormona e neurotransmissor em processos fisiológicos. É produzida, principalmente, na medula adrenal e secretada para a corrente sanguínea em situações de stress, desencadeando uma resposta do tipo *fight-or-flight* no organismo – é, por isto, considerada uma molécula simpaticomimética (71,72).

As catecolaminas endógenas, dopamina, noradrenalina e adrenalina, compartilham a sua via de biossíntese, iniciada com o aminoácido tirosina. Este aminoácido é convertido em L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), pela ação da enzima tirosina hidroxilase. É importante sublinhar que este primeiro passo é a etapa limitante desta síntese, sendo regulado em múltiplos níveis (73). Em seguida, a L-DOPA sofre uma reação de descarboxilação, mediada enzima L-aminoácido aromático descarboxilase, originando a dopamina. Esta última passa depois por uma reação de hidroxilação, proporcionada pela enzima dopamina- β -hidroxilase, originando a noradrenalina. Por fim, a noradrenalina é convertida em adrenalina por ação da enzima feniletanolamina N-metiltransferase,

podendo esta etapa decorrer tanto nas células cromafins, localizadas na medula adrenal, como em determinadas zonas do cérebro (73,74).

A forma sintética desta amina, isto é o fármaco adrenalina, é amplamente utilizado pela sua ação simpaticomimética e agonista, não seletivo, dos recetores α - e β -adrenérgicos (72). O seu interesse e aplicação terapêutica na anafilaxia advêm, principalmente, dos efeitos resultantes da interação do fármaco com os recetores adrenérgicos, podendo destacar sumarizados na **Figura 6** (71).

A especificidade com que a adrenalina se liga aos diferentes recetores é dependente da dose: em doses baixas, os efeitos mediados pela interação com os recetores β predominam, enquanto em doses altas, os efeitos predominantes são os mediados pelos recetores α (71).

Alfa Adrenérgicos	Beta Adrenérgicos
Alfa-1: . > vasoconstrição . > resist vascular periférica . > Pressão sanguínea . < edema Alfa-2: . < Pressão intra-ocular	Beta-1: . > freq. cardíaca (cronotróp. +) . > contratilidade cardíaca (ionotróp. +) . Vasoconstrição na pele e mucosas Beta-2: . Broncodilatação . Vasodilatação . < Pressão sang. periférica . Inib. lib. de mediadores

Figura 6- Efeitos da Adrenalina como agonista dos recetores adrenérgicos (adaptado de (71))

Assim sendo, a adrenalina antagoniza alguns mecanismos patogénéticos cruciais para o desenvolvimento e gravidade da reação anafilática, nomeadamente, a hipovolemia resultante da vasodilatação periférica e perda de volume nos tecidos, a insuficiência respiratória originada pela broncoconstrição e/ou edema nas mucosas do trato respiratório superior, e a paragem cardiorrespiratória ocasionada pelo efeito ionotrópico negativo dos mediadores libertados durante a reação anafilática (71).

Após formada e libertada para a corrente sanguínea, a adrenalina fica vulnerável a processos de inativação enzimática, nomeadamente pelas enzimas catecol-O-metiltransferase (COMT), monoamina oxidase (MAO), álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH). Toda

esta atividade enzimática, que decorre principalmente a nível hepático e intestinal, torna este fármaco muito suscetível a um extenso efeito de primeira passagem hepática, o qual justifica a sua administração por vias que não *per os* (73). Ao longo deste processo formam-se vários metabolitos, como ilustrado na **Figura 7**, entre os quais destaco a metanefrina e o ácido vanilmandélico como metabolitos maioritários e inativos. Cerca de 40% da dose de adrenalina administrada por via parenteral é excretada na urina sob a forma de metanefrina, acrescida de outros 40% sob forma de ácido vanilmandélico, ambos como conjugados sulfurados e, em menor extensão, conjugados glucoronídeos. Apesar disto, estes metabolitos podem ser eliminados na sua forma livre, mas apenas em quantidades muito reduzidas (72).

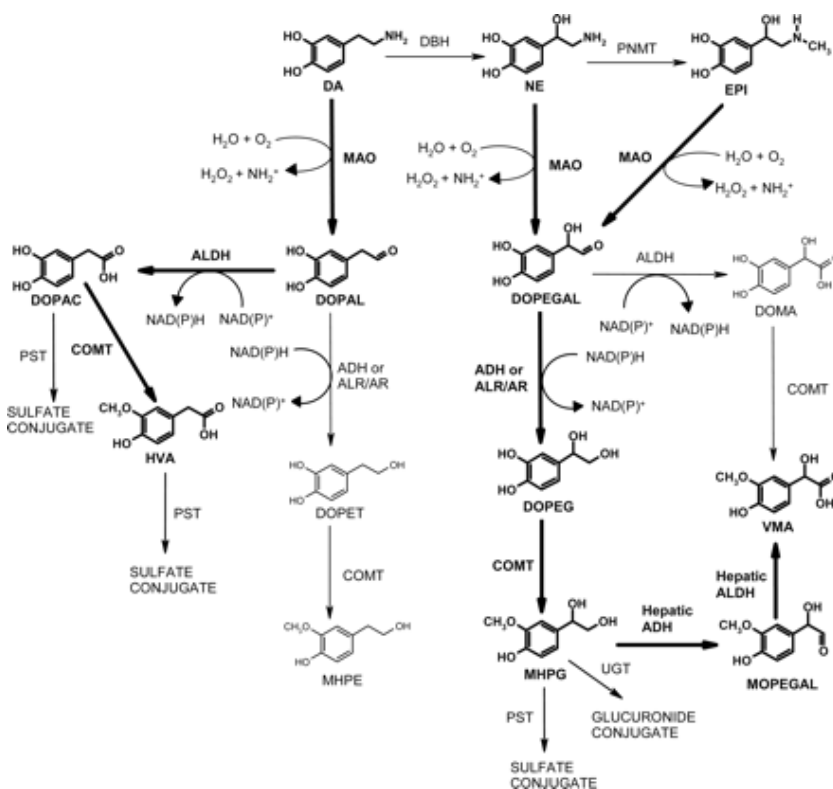


Figura 7- Metabolismo enzimático das catecolaminas. DA, dopamina; NE, norepinefrina; EPI, epinefrina; DOPAL, 3,4-hidroxifenilacetaldeído; DOPEGAL, 3,4-dihidroxifenilglicolaldeído; DOPAC, ácido 3,4-dihidroxifenilacético; HVA, ácido homovanílico; DOPEG, 3,4-dihidroxifenilglicol; MHPG, 3-metoxi-4-hidroxifenilacetaldeído; MOPEGAL, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicolaldeído; VMA, ácido vanilmandélico; DOMA, ácido 3,4-dihidroximandélico (retirado de (75))

Como mencionado anteriormente, a via de administração preconizada para o tratamento inicial da anafilaxia é a IM, sendo o músculo vasto lateral o local anatómico ideal em todas as idades. Ao invés da via subcutânea (SC), a via IM tem a vantagem de promover uma absorção mais rápida, já que o músculo esquelético é mais vascularizado que o tecido subcutâneo, o que estimula, consequentemente, um início de ação mais rápido (um célere início de ação é determinante para o desfecho do episódio anafilático, como mencionado anteriormente) (63). Adicionalmente, a via IM

permite que a concentração plasmática retorne a níveis adequados mais rapidamente, representando um menor risco de sobredosagem (71).

A administração via IM é, também, preferível à via intravenosa, já que nesta última o tempo de semivida plasmático do fármaco é extremamente curto (aproximadamente 20 segundos), sendo rapidamente eliminado da circulação (71). Por via IM, o tempo de semivida plasmático da adrenalina é de aproximadamente 2 a 3 minutos. No entanto, destaco que a vasoconstrição local pode contribuir para um atraso na absorção do fármaco e, portanto, os seus efeitos poderão prolongar-se por mais tempo do que sugere o tempo de semivida (76).

ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS AUTORIZADAS E COMERCIALIZADAS EM PORTUGAL

A nível nacional, estão atualmente disponíveis as especialidades farmacêuticas indicadas na **Tabela 7**. Para contexto, abordarei neste tópico as soluções injetáveis em seringas pré-cheias, nomeadamente os dispositivos auto-injetores.

Tabela 7- Especialidades farmacêuticas do fármaco Adrenalina autorizadas em Portugal

Medicamento	Forma Farmacêutica	Dispositivo auto-injetável
Adrenalina Braun®	Solução injetável	Não
Adrenalina Labesfal®	Solução injetável	Não
Adrenalina Aguetant®	Solução injetável em seringa pré-cheia	Não
Anapen 0,15mg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Sim
Anapen 0,3mg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Sim
Epipen 0,15mg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Sim
Epipen 0,3mg/0,3ml	Solução injetável em seringa pré-cheia	Sim

A adrenalina em seringas pré-cheias contidas num dispositivo auto-injetor destina-se ao tratamento emergente da anafilaxia, sendo estes dispositivos concebidos especificamente para uso por pessoas sem treino específico em administração de injetáveis. Quando usados corretamente, os dispositivos libertam uma única dose da solução que está no interior da seringa, diretamente no músculo do indivíduo, através de um sistema de ejeção automático (63,71).

A dosagem adequada depende diretamente do peso do indivíduo, sendo recomendada por guidelines e agências de saúde uma dosagem entre 0,005-0,01 mg/kg, até um valor cumulativo máximo de 0,5 mg, via IM. Habitualmente, estes valores traduzem-se numa dose de 300 µg para o adulto e 150 µg para crianças entre 15-30 kg de peso corporal, no entanto podem existir exceções, nomeadamente em adultos com peso corporal superior a 100 kg, aos quais é recomendada uma dose

inicial de 500 µg, em crianças com mais de 30 kg de peso, às quais se recomenda uma dose inicial de 300 µg ao invés de 150 µg, ou em crianças com menos de 15 kg, devendo nesses casos ser avaliada individualmente a adequabilidade dos dispositivos auto-injetores (61,69,71,77). Destaco que, em Portugal, não está autorizada a comercialização de dispositivos auto-injetores com dosagem de 500 µg, no entanto a solução equacionada para indivíduos com peso corporal superior a 100 kg é a administração de uma segunda dose de adrenalina (63,78).

No sentido de diminuir a ocorrência de erros na identificação dos dispositivos, é atribuída uma cor diferente ao corpo externo dos mesmos, consoante a dosagem que contêm: a cor verde remete, geralmente, para a dosagem pediátrica, isto é, 150 µg/ml, enquanto o amarelo é referente à dosagem de 300 µg/ml (79). Apesar de não ser comercializada em Portugal, a dosagem de 500 µg/ml é identificada pelo vermelho ou roxo.

A estrutura e sistema interno destes dispositivos é semelhante, como ilustrado na **Figura 8**, sendo sempre constituídos por um corpo externo e por um sistema interior de ejeção da seringa.

É imperativo assegurar a segurança do utilizador em todas as fases, sendo por isso incorporados mecanismos de segurança nestes dispositivos, como são as janelas de verificação da solução, as tampas de proteção do botão de ativação/disparo da seringa e as pontas extensoras que cobrem a agulha após utilização do dispositivo. A janela de verificação da solução permite aos utilizadores, e mesmo ao farmacêutico, verificar se a solução sofreu algum processo de oxidação (observando-se uma alteração da cor) ou se houve formação de precipitado, isto porque a adrenalina é um fármaco instável que pode rapidamente ser destruído pela ação de agentes oxidantes, como são a luz, ou o oxigénio (72,77,78). Com o objetivo de reduzir a ocorrência destas reações de oxidação, as soluções de adrenalina são formuladas incorporando antioxidantes, como o metabissulfito de sódio (77,78).

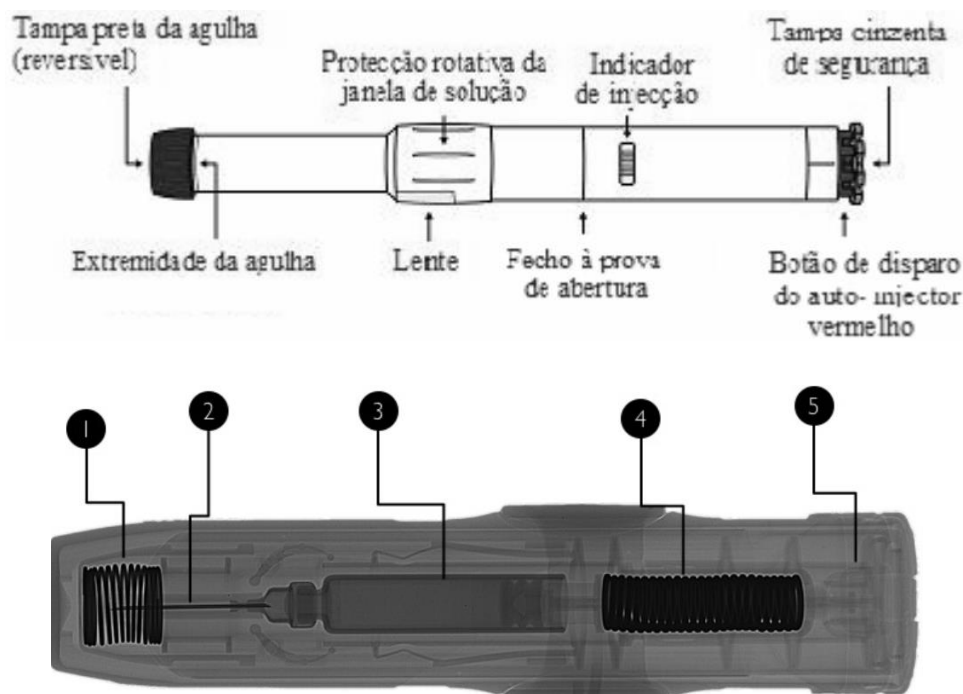


Figura 8- Estrutura de um dispositivo auto-injetor Anapen® (superior) e Epipen® (inferior). 1- Mola que amortece parte do impacto causado pelo sistema ejetor; 2- Agulha da seringa; 3- Seringa pré-cheia com a solução de adrenalina; 4- Mola que provoca a injeção; 5- Botão ativador do dispositivo (protegido por uma tampa) (retirado de (80))

Por motivos de estabilidade, tanto a Anapen como Epipen retêm cerca de 0,75 ml de solução na seringa após injeção, não podendo ser reutilizado e devendo ser eliminado de forma segura (77,78).

ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

O farmacêutico desempenha um papel relevante no eficiente tratamento do utente, advogando pelo uso correto da medicação e pela segurança do utente. Neste sentido, o farmacêutico medeia uma melhor adesão à terapêutica, através de uma intervenção adequada e atempada, resultando na melhoria dos resultados terapêuticos, assim evitando a perda de recursos financeiros e materiais, tanto ao utente, como ao SNS.

A educação do utente é fundamental para assegurar os pontos acima referidos, devendo esse aconselhamento ser individualizado. A abordagem ao utente que contacta pela primeira vez com a patologia e terapêutica deve ser diferente da abordagem ao utente que já está familiarizado, sendo ambas referidas na **Figura 9** (81,82).

O utente deve sempre ser alertado sobre a verificação periódica do prazo de validade do seu dispositivo, para evitar que, no decorrer um episódio anafilático, se autoadministre uma solução

expirada e que a reação anafilática evolua de forma descontrolada (81). Geralmente, o prazo de validade destes dispositivos é de 19 a 24 meses, devendo o utente ter o cuidado de substituir os dispositivos quando perto de expirar e de, preferencialmente, andar sempre com dois dispositivos de validades diferentes (81,82).

<u>1º contacto</u>	<u>Utente familiarizado com a terapêutica</u>
→ Explicar e definir o que é a anafilaxia e rever os sintomas que o utente poderá experienciar . Perspetiva fisiológica clara . Alertar para os fatores de risco, por ex. asma → Discutir estratégias para evitar o(s) alérgenos . Importância de ler os rótulos dos produtos . Explicar o conceito de contaminação cruzada → Explicar como utilizar corretamente o dispositivo auto-injetor . Usar um dispositivo de treino, se possível . Propor treino para familiares e amigos → Clarificar a importância do acesso a 2 dispositivos em todas as circunstâncias e armazenamento	→ Questionar se o utente sofreu alguma reação durante o ano anterior . Tentativa de averiguar a severidade das reações e se o dispositivo foi bem empregue . Relembrar a importância de consultas de follow-up com o médico alergologista (ou MGF) → Enfatizar a imprevisibilidade das reações anafiláticas e importância de haverem 2 dispositivos disponíveis a qualquer momento → Aferir o nível de confiança do utente na utilização do dispositivo . Rever a forma correta de utilizar o dispositivo . Pedir que o utente demonstre com um dispositivo de treino

Figura 9- Exemplo de pontos a abordar no aconselhamento farmacêutico individualizado sobre a anafilaxia

Um dos pontos fulcrais no aconselhamento é a educação do utente quanto à gestão do episódio anafilático, nomeadamente, sobre o modo de utilização do dispositivo auto-injetor, que deve ser dividido em três partes: preparação do dispositivo para a injeção, administração do medicamento e finalização do processo de injeção. A fase de preparação do dispositivo para a injeção envolve, se aplicável, remover o dispositivo do estojo protetor e retirar a tampa de segurança (na EpiPen a tampa encontra-se na extremidade superior, na Anapen encontra-se na extremidade inferior ou da agulha). No que toca à fase de administração do medicamento, o farmacêutico deve sublinhar que a administração deve ser feita num ângulo de 90° com a coxa, no músculo vasto-lateral, e que o utente deve aguentar o dispositivo nessa mesma posição por dez segundos, de modo que se dê a administração da dose completa. Destaco que estes dispositivos foram concebidos para injetar através da roupa, à exceção de casacos, ou diretamente através da pele. Por último, na fase de finalização do processo de injeção, deve recomendar-se que, de acordo com as capacidades do utente no momento, se massage a área de administração por 10 segundos (77,83,84).

Devem ser abordados os efeitos adversos no aconselhamento ao utente, de modo que esteja informado e se sinta seguro. A **Figura 10** enumera as manifestações que podem decorrer a nível do sistema cardiovascular, e a nível do sistema nervoso central, das quais destaco a ansiedade, tremores, estados psicóticos ou dificuldade respiratória (63).

SNC	Ansiedade Tremores Insónia	Irritabilidade Fraqueza < apetite	Estados psicóticos Náuseas e vômitos Dificuldade respiratória
Sistema Cardiovascular	Taquicardia	Palpitações	Ligeira hipertensão

Figura 10- Efeitos adversos que podem decorrer da administração do fármaco Adrenalina (adaptado de (63))

Recomenda-se especial cuidado e precaução nas populações de idade avançada e de doentes com insuficiência cerebrovascular ou cardiopatias, já que é mais provável o desenvolvimento de reações adversas. Nestes casos deve ser bem ponderada a administração de adrenalina e estudados os riscos de administração *versus* os riscos inerentes ao próprio episódio anafilático (63).

Adicionalmente, é importante informar o utente sobre a correta eliminação do dispositivo. Quer se trate de um dispositivo já utilizado, como de um expirado, este deve ser disposto exclusivamente em contentores de resíduos corto-perfurantes, por serem considerados resíduos hospitalares de Grupo IV que devem ser posteriormente incinerados (85,86).

ENQUADRAMENTO LEGAL E REGIME DE COMPARTICIPAÇÃO

Os dispositivos auto-injetáveis de adrenalina são medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) restrita, segundo o disposto na alínea c) do artigo 118º do Estatuto do Medicamento (DL nº 176/2006) (63). A Portaria nº257-A/2020, de 30 de outubro, estabelece o regime de comparticipação dos dispositivos auto-injetores de adrenalina por parte do Estado Português, prevendo uma comparticipação na totalidade mediante prescrição médica (87).

A importância do acesso a estes medicamentos, e atuação imediata no episódio anafilático, é reconhecida pela Direção-Geral da Saúde, a qual propôs o acesso a estes dispositivos em pontos-chave, nomeadamente as escolas, criando o regulamento intitulado “Alergia Alimentar na Escola” no corrente ano de 2022. Este regulamento descreve procedimentos de segurança e atuação emergente perante possíveis reações anafiláticas decorrentes em crianças no âmbito escolar, implementando a obrigatoriedade de existir um stock mínimo destes dispositivos em escolas com crianças identificadas com alergias alimentares, e em escolas com mais de 1000 alunos, para autoadministração nas crianças com alergias conhecidas, e mesmo nas que não tenham alergias identificadas até ao momento. Adicionalmente, este regulamento assegura formação ao pessoal das

escolas e aos alunos, objetivando a criação de um ambiente mais seguro e inclusivo para as crianças que sofrem reações anafiláticas relacionadas com alimentos (88).

Esta iniciativa constitui um avanço na educação da população sobre alergias e anafilaxia, proporcionando também uma proximidade e acesso inédito ao medicamento, fruto dos esforços das sociedades científica e sistemas de saúde, no sentido de melhorar as condições de vida dos doentes e combate ao dogma associado.

CONCLUSÃO

A anafilaxia é uma emergência médica com significativa prevalência na população, sendo por isso imperativo haver uma constante renovação e disseminação transversal de conhecimentos pelas comunidades científicas e população no geral.

A indústria farmacêutica desenvolve e melhora continuamente soluções de tratamento adequadas ao dia-a-dia do humano atual, promovendo a segurança do doente ao reduzir, tanto quanto possível, a mortalidade e morbilidade associadas às reações anafiláticas.

Dado o conhecimento do medicamento e proximidade ao doente inerentes ao farmacêutico comunitário, este desempenha um papel ativo e fundamental no tratamento do doente, assim como na sua educação (e da população em geral), sendo responsável por acompanhar o evoluir da literacia a fim de dar uma resposta atualizada às necessidades atuais, enquanto antecipando futuras necessidades. Neste sentido, foi realizada uma formação interna à equipa de farmacêuticos da FA, em formato PowerPoint (Anexo 3), sobre a importância dos dispositivos auto-injetores de adrenalina na anafilaxia.

CONCLUSÃO GLOBAL

Na Unidade Curricular de Estágio testemunha-se o culminar de 5 anos de aprendizagens teóricas e práticas adquiridas no MICEF, as quais alicerçam o início do exercício da profissão farmacêutica. O seu caráter de proximidade à realidade do trabalho desempenhado na Farmácia Comunitária e na Farmácia Hospitalar imprime em nós, estudantes, a pesada responsabilidade do Farmacêutico, que se manifesta pelo rigor, precisão e qualidade dos cuidados prestados.

Como objetivado pelo Estágio, ao longo destes 6 meses adquiri variadas competências, relacionadas, não só com o trabalho do dia-a-dia, mas também com a dinâmica do mercado farmacêutico, tornando-se claro o papel fundamental desta profissão na esfera da saúde pública.

Na Farmácia Comunitária aprendi que o Farmacêutico é mais que o especialista do medicamento, é também o conselheiro e bom ouvinte, transmitindo calma nas mais variadas situações e proporcionando uma atmosfera de segurança à comunidade. Ao contactar com uma equipa de excelência, compreendi a importância das *soft-skills*, como uma comunicação eficaz, a resiliência, ou a polivalência, e o impacto que estas têm no trabalho em equipa, refletido, consequentemente, na qualidade do trabalho prestado.

No contexto de Farmácia Hospitalar percebi que o Farmacêutico é “mola-real”, e que sem a sua palavra e apoio, os cuidados prestados são menos seguros e eficientes. Vivenciei experiências e conheci colegas que me marcaram e me transmitiram conhecimentos que irei aplicar ao longo da minha carreira, na esperança de me tornar numa profissional que espelhe o nobre Farmacêutico.

Concluo, assim, esta etapa, com um sentimento de dever cumprido, já almejando muitos mais sucessos e crescimento pessoal e profissional.

BIBLIOGRAFIA

1. Mendes A. Escabiose. Tratar eficazmente e controlar a transmissão [Internet]. Centro de Informação do Medicamento. 2016 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/escabiose-tratar-eficazmente-e-controlar-a-transmissao/>
2. Direção-Geral da Saúde. Escabiose (sarna) [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/escabiose-sarna/>
3. Heukelbach J, Feldmeier H. Scabies. *Lancet*. 2006;367(9524):1767-74.
4. WHO. Scabies [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/scabies>
5. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Aug 1;31(8):1248–53.
6. DrugBank. Permethrin: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. DrugBank online. 2007 [cited 2022 Aug 14]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04930>
7. Nanda J, Juergens AL. Permethrin. StatPearls Publishing. 2022. [Internet] Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553150/#_NBK553150_pubdet_
8. Deus J, Rama N. Doença Hemorroidária-Recomendações (Guidelines). 2020 [cited 2022 Aug 22]; Available from: https://www.spcoloprocto.org/uploads/rec2_doenca-hemorroidaria.pdf
9. Fonseca A. Hemorróidas: terapêuticas instrumentais não cirúrgicas [Internet]. [Porto]: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2021 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/134872/2/483142.pdf>
10. Sheikh P, Lohsiriwat V, Shelygin Y. Micronized Purified Flavonoid Fraction in Hemorrhoid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020 Jun 12;37(6):2792–812.
11. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised Purified Flavonoid Fraction. *Drugs* [Internet]. 2003 [cited 2022 Aug 23];63(1):71–100. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200363010-00005>
12. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 21;21(31):9245–52.
13. Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD004322.

14. Safe S, Jayaraman A, Chapkin RS, Howard M, Mohankumar K, Shrestha R. Flavonoids: structure-function and mechanisms of action and opportunities for drug development. *Toxicol Res.* 2021 Apr;37(2):147–62.
15. Servier Portugal. Daflon: Composição e Produção [Internet]. [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.daflon.pt/composicao-e-producao/#>
16. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Daflon 500mg [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
17. Mendes R, Tapadinhas C, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte. Sol e Proteção Solar [Internet]. Portal C&F, SPP. 2021 [cited 2022 Aug 25]. Available from: <http://criancaefamilia.spp.pt/promocao-de-saude/sol-esse-grande-amigo.aspx>
18. National Center for Environmental Health. UV Radiation [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/nceh/features/uv-radiation-safety/index.html>
19. Santos Jorge F. Sol saudável todo o ano [Internet]. Ordem dos Médicos. 2019 [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/sol-saudavel-todo-o-ano/>
20. Cuidados com a pele [Internet]. Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. [cited 2022 Aug 25]. Available from: https://www.spdv.pt/_cuidados_com_a_pele
21. Infarmed. Protetores Solares. 2018. [Internet] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2215138/An%C3%A1lise+Laboratorial+de+Protetores+Solares+2018/3cf5042e-b3e8-4ac5-ae25-9d6cb8d8a9af?version=1.0>
22. Núcleo Regional do Norte da Liga Portuguesa Contra o Cancro. 5 Regras de Ouro na Proteção Solar [Internet]. Liga Portuguesa Contra o Cancro. [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/paginas/detalhe/url/5-regras-de-ouro-na-protecao-solar/>
23. Grupo Português de Dermatologia Pediátrica, Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV). Proteção Solar Infantil. 2019. [Internet] Available from: <https://www.spdv.pt/op/document/?co=641&h=fed59&in=1>
24. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003 Sep;58(9):854–63.
25. Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0252161.
26. Chambel M. Hipersensibilidade a fármacos-Manifestações menos frequentes. *Rev Port Imunoalergologia.* 2016;24(2):117–9.

27. Araújo L, Demoly P. Provocation tests in drug allergy. *Rev Port Imunoalergologia* [Internet]. 2009 [cited 2022 Sep 5];17(4):315–24. Available from: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/provocation-tests-in-drug-allergy.pdf
28. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S7–20.
29. Ferenci P. Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. UpToDate. [cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatic-encephalopathy-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis#H16>
30. Said VJ, Garcia-Trujillo E. Beyond Lactulose: Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Nurs*. 42(3):277–85.
31. Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug;15(12):1685–95.
32. Infarmed. RCM Laevolac [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
33. Ferenci P. Hepatic encephalopathy in adults: Treatment [Internet]. UpToDate. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatic-encephalopathy-in-adults-treatment>
34. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839–52.
35. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Vol. 15, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 666–82.
36. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2019;39:845–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.05.008>
37. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre Endometriose. 2015. [Internet] Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-consenso-sobre-endometriose-2015.pdf>
38. Tempest N, Hill CJ, Maclean A, Marston K, Powell SG, Al-Lamee H, et al. Novel microarchitecture of human endometrial glands: Implications in endometrial regeneration and pathologies. *Hum Reprod Update*. 2022 Mar 1;28(2):153–71.
39. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998 Jul 1;4(4):312–22.
40. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. Vol. 40, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2019. p. 1048–79.

41. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Human Reproduction*. 2017 Feb 1;32(2):315–24.
42. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, de Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(3):400–12.
43. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology 2022~ [Internet]. Available from: www.eshre.eu/guidelines
44. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, de Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(3):400–12.
45. Hospitalar A, da Clínica Da Mulher G, João -Porto C. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Vol. 10, *Acta Obstet Ginecol Port*. 2016.
46. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(4):422–69.
47. Filby CE, Rombauts L, Montgomery GW, Giudice LC, Gargett CE. Cellular Origins of Endometriosis: Towards Novel Diagnostics and Therapeutics. *Semin Reprod Med*. 2020 May 1;38(2–3):201–15.
48. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
49. Maia H, Saback W, Haddad C, Sitya. Paulo R. Effect of Vaginal Miodesin in Pentravan on the Response to Progestin Therapy in Patients with Deep Endometriosis and Adenomyosis. *Journal of Clinical Review & Case Reports*. 2019;4(1):1–5.
50. Maia H, Saback W, Coutinho EM. Short Term Effects of the Vaginal Administration of Gestrinone and Miodesin® on Endometriosis Pain. *Journal of Clinical Review & Case Reports* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 25];4(8):1–6. Available from: <https://opastpublishers.com/wp-content/uploads/2019/08/short-term-effects-of-the-vaginal-administration-of-gestrinone-and-miodesin%E2%84%A2-on-endometriosis-pain-jcrr-19.pdf>
51. Dull AM, Moga MA, Dimienescu OG, Sechel G, Burtea V, Anastasiu CV. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules*. 2019 Feb 13;24(4):667.
52. Liu Y, Wang J, Zhang X. An Update on the Multifaceted Role of NF-kappaB in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2022;18(11):4400–13.
53. Maia HJ, Haddad C, dos Santos Junior W, Pinheiro N, Silva Santos A, Coutinho A. Clinical Experience with Vaginal Gestrinone in Pentravan® in the Treatment of Endometriosis Pain. *Austin Journal of Reproductive Medicine & Infertility* [Internet]. 2015 [cited 2022

Sep 25];2(4):1021. Available from: <https://austinpublishinggroup.com/reproductive-medicine/fulltext/ajrm-v2-id1021.php>

54. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: Current understanding and future therapeutic strategies. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2018.
55. Maia Jr H, Haddad C, de Moura Hirsch MC, dos Santos Junior WS, Casoy J. Treatment of Refractory Endometriosis-Related Pain with Vaginal Gestrinone in Pentravan Associated with Pinus Pinaster Extract and Resveratrol: A Preliminary Study. Gynecology & Obstetrics. 2014;4(9).
56. Polonini HC, Brandão MAF, Ferreira AO, Ramos C, Raposo NRB. Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids into pentravan cream. Int J Pharm Compd. 18(4):332–40.
57. Pentravan® Alta penetración en mucosa vaginal [Internet]. Fagron. [cited 2022 Sep 25]. Available from: fagron.co/wp-content/uploads/2019/11/documento-base.pdf
58. Maia H, Saback W, Haddad C, Sitya PR. Treatment of Endometriosis and Leiomyoma with the Association of Miodesin and Gestrinone in Pentravan Through the Vaginal Route. Journal of Clinical Review & Case Reports. 2018;3(7):1–5.
59. H MJ, C H, WS J. The Effects of Vaginal Gestrinone with Histone Deacetylase Inhibitors on Endometriosis-Related Pain and Endometrial Proliferation - A Short Study. Journal of Clinical Case Studies. 2018;3(1).
60. Mota I, Pereira AM, Pereira C, Tomaz E, Ferreira MB, Sabino F, et al. Abordagem e Registo da Anafilaxia em Portugal. Acta Med Port. 2015 Oct 20;28(6):786.
61. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. World Allergy Organization Journal. 2020 Oct;13(10):100472.
62. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? World Allergy Organization Journal. 2019 Oct;12(10):100066.
63. Pereira Guerreiro M, Semedo F, Inácio F. Anafilaxia relacionada com medicamentos. In: Ordem dos Farmacêuticos, editor. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos - Uma abordagem terapêutica [Internet]. 1st ed. Lisboa; 2015 [cited 2022 Sep 19]. p. 105–29. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/administracao-de-vacinas-e-medicamentos-injetaveis-por-farmaceuticos-uma-abordagem-pratica/>
64. F Kemp S. Pathophysiology of anaphylaxis [Internet]. UpToDate. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-anaphylaxis>
65. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, et al. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. Front Immunol. 2017 May 29;8.

66. Gaspar Â, Santos N, Faria E, Câmara R, Alves R, Carrapatoso I, et al. Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2020 Jan 3;27(4).
67. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022 Feb;77(2):357–77.
68. Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 2011;4(2):13–37.
69. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1026–45.
70. L Lieberman P. Biphasic and protracted anaphylaxis [Internet]. UpToDate. [cited 2022 Sep 21]. Available from: [uptodate.com/contents/biphasic-and-protracted-anaphylaxis?search=biphasic%20anaphylaxis&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/biphasic-and-protracted-anaphylaxis?search=biphasic%20anaphylaxis&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1)
71. Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(31–32):528–34.
72. PubChem Compound Summary for CID 5816, Epinephrine [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2022 [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epinephrine>
73. Bylund DB. Epinephrine. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier; 2015.
74. Estevinho MF, Soares-Fortunato J. Dopamina e Recetores. *Revista Portuguesa de Psicossomática*. 2003 Jun;5(1):21–31.
75. Marchitti SA, Deitrich RA, Vasiliou V. Neurotoxicity and Metabolism of the Catecholamine-Derived 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde and 3,4-Dihydroxyphenylglycolaldehyde: The Role of Aldehyde Dehydrogenase. *Pharmacol Rev*. 2007 Jun;59(2):125–50.
76. Epinephrine [Internet]. DrugBank Online. 2005 [cited 2022 Sep 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00668#>
77. Infarmed. RCM Medicamento Anapen 300. Infomed. 2017.
78. Infarmed. RCM do Medicamento EpiPen® 300. Infomed. 2021.
79. How to use an EpiPen® (epinephrine injection, USP) Auto-Injector [Internet]. EpiPen®. 2021 [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://www.med.unc.edu/pediatrics/cccp/wp-content/uploads/sites/1156/gravity_forms/1-188e5632d99d8f770a150fd48b72fb22/2021/02/How_to_Use_EpiPen_Autoinjector.pdf

80. Cardoso B. Epinephrine Auto-Injector Teardown [Internet]. CreativeElectron. 2016 [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://creativeelectron.com/epinephrine-auto-injector-teardown/>
81. A pharmacist's guide to counselling patients on the EpiPen® (epinephrine) Auto-Injector [Internet]. EpiPen®. 2019 [cited 2022 Sep 24]. Available from: https://www.epipen.ca/sites/default/files/2019-11/pharmacist_counselling_tool_english.pdf
82. D. Prescott J. Considerations for the Pharmacist About Anaphylaxis and Epinephrine Auto-Injectors. Pharmacy Times [Internet]. 2015 Jun 19 [cited 2022 Sep 24]; Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/pet-peeves-september-2022>
83. Patient Information on EpiPen® and EpiPen Jr® for Allergic Emergencies (anaphylaxis) [Internet]. EpiPen. [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://www.epipen.com/-/media/files/epipen/patientinformation.pdf>
84. Infarmed. Folheto Informativo do Medicamento Anapen® 300. Infomed. 2020.
85. Resíduos Corto-Perfurantes [Internet]. Stericycle. [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://www.stericycle.pt/solucoes/residuos-corto-perfurantes>
86. Patient support - Frequently asked questions [Internet]. EpiPen®. [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://www.epipen.co.uk/en-gb/patients/resources>
87. Portaria n.º 257-A/2020, de 30 de outubro. Diário da República n.º 212/2020, 1.º Suplemento, Série I de 2020-10-30, páginas 2-3. 2020. p. 2-3.
88. Alergia alimentar na escola [Internet]. Lisboa; 2022 [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://www.dgeste.mec.pt/wp-content/uploads/2022/02/RegulamentoAlergiaAlimentar.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1 — APRESENTAÇÃO DA FORMAÇÃO EXTERNA ÀS TURMAS DO 4º ANO DO COLÉGIO DE SÃO TOMÁS



RISCOS DA EXPOSIÇÃO SOLAR



Escaldões



Manchas



Envelhecimento



Doenças graves

COMO NOS PROTEGEMOS?





O QUE SIGNIFICA SPF?



SPF = FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR



Proteção Alta
50 ou 50+



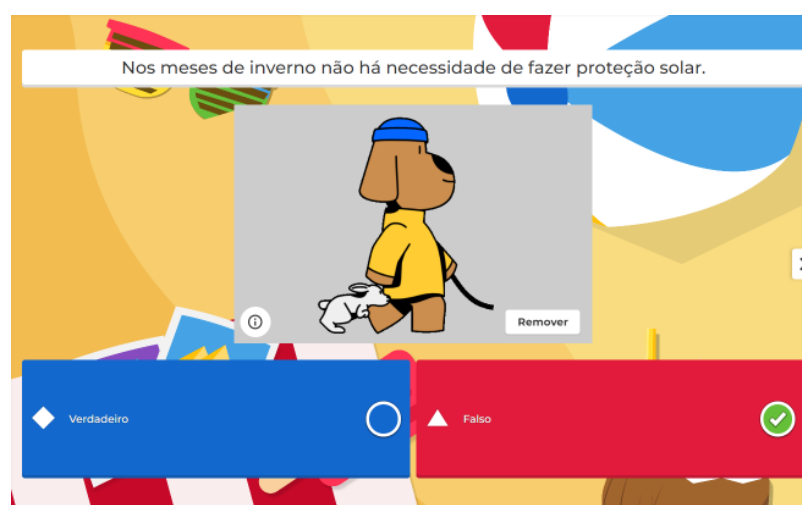
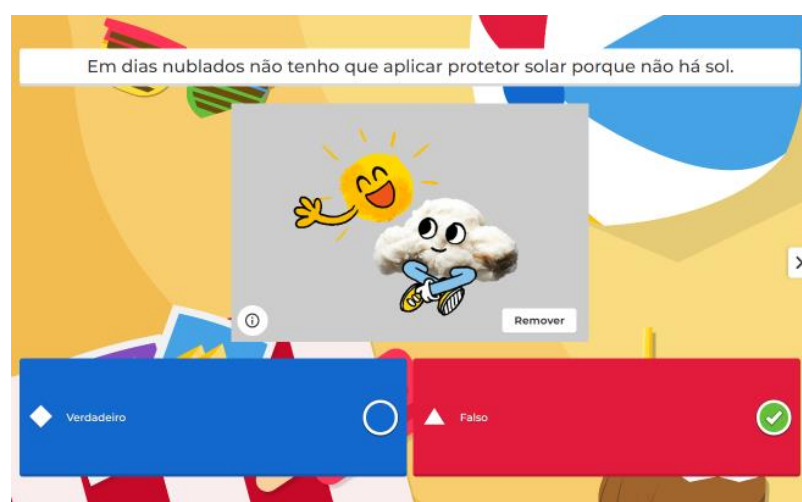
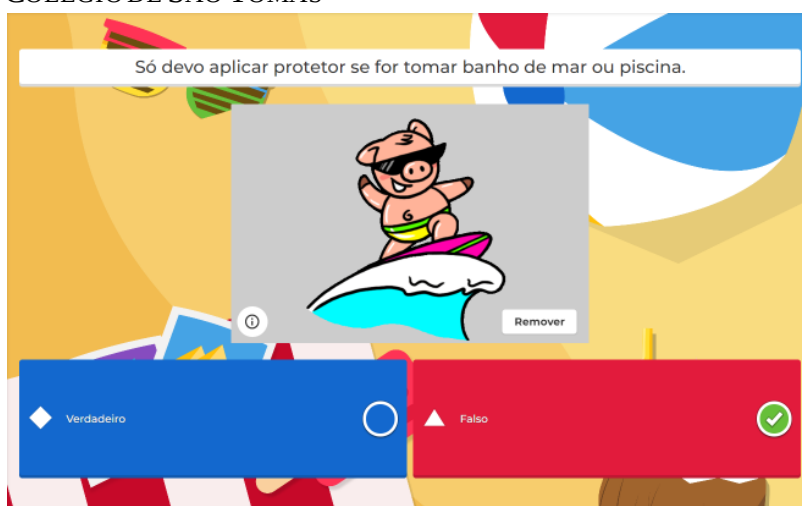


?

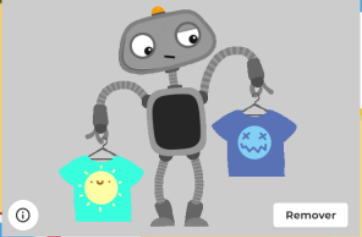
SEMÁFORO SOLAR



ANEXO 2 – JOGO DIDÁTICO APRESENTADO NO ÂMBITO DA FORMAÇÃO EXTERNA ÀS TURMAS DO 4º ANO DO COLÉGIO DE SÃO TOMÁS



As cores da roupa afetam a forma como os raios de sol são absorvidos pela pele.

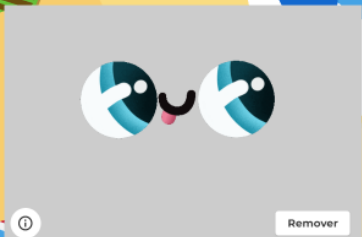


Remove

Verdadeiro ☒

Falso ☐

Pessoas com olhos claros são mais sensíveis ao sol.

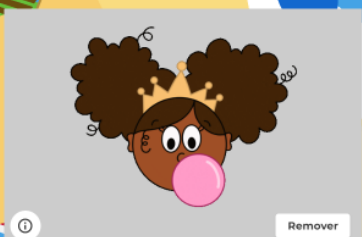


Remove

Verdadeiro ☒

Falso ☐

Pessoas com pele morena ou escura não precisam de aplicar proteção solar.

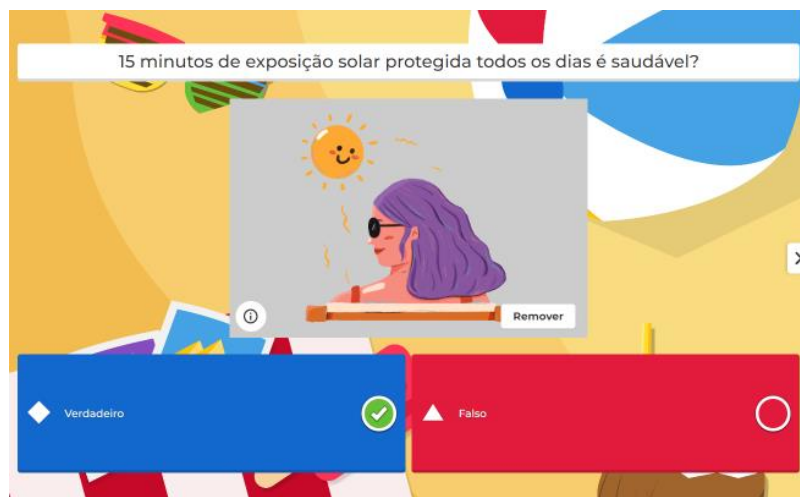


Remove

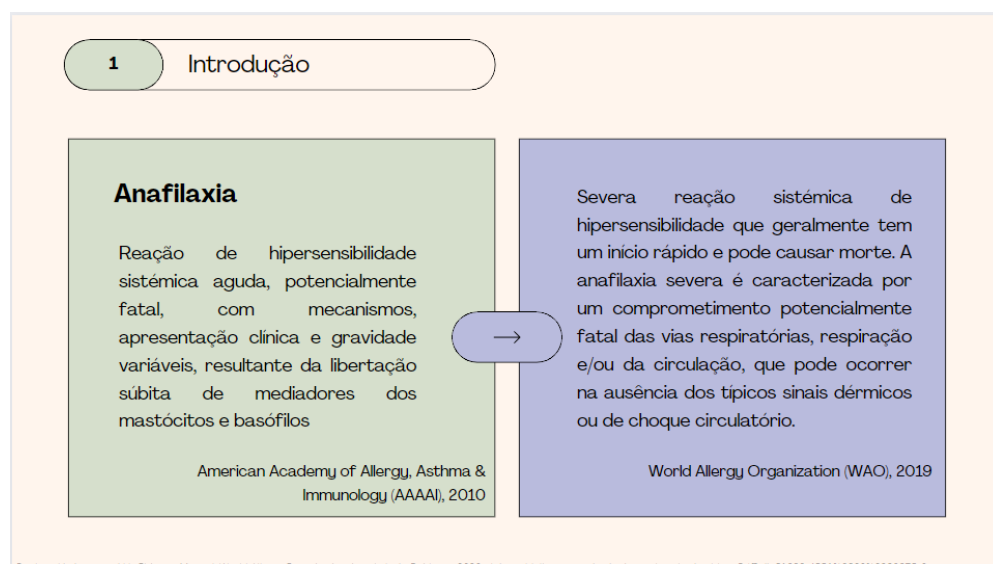
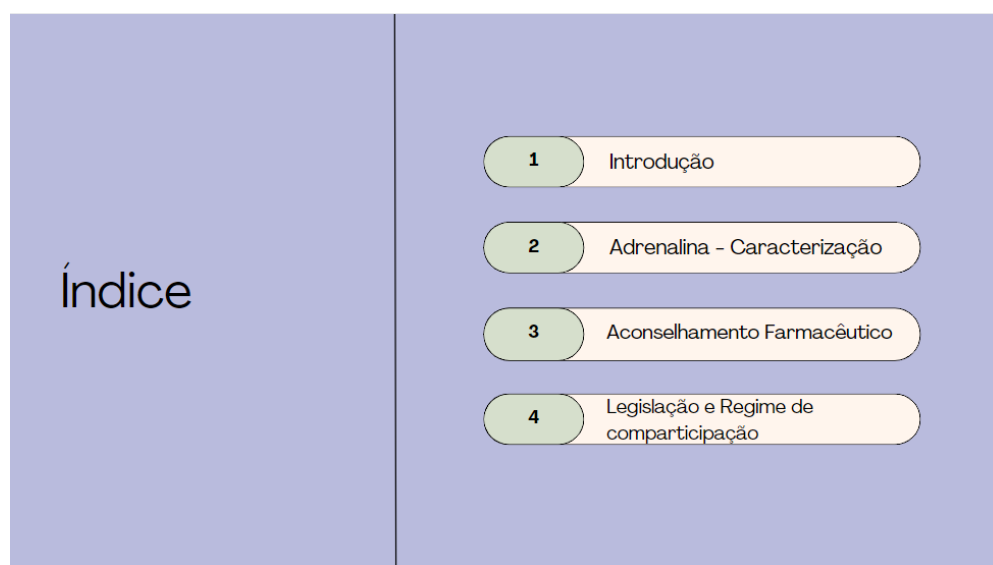
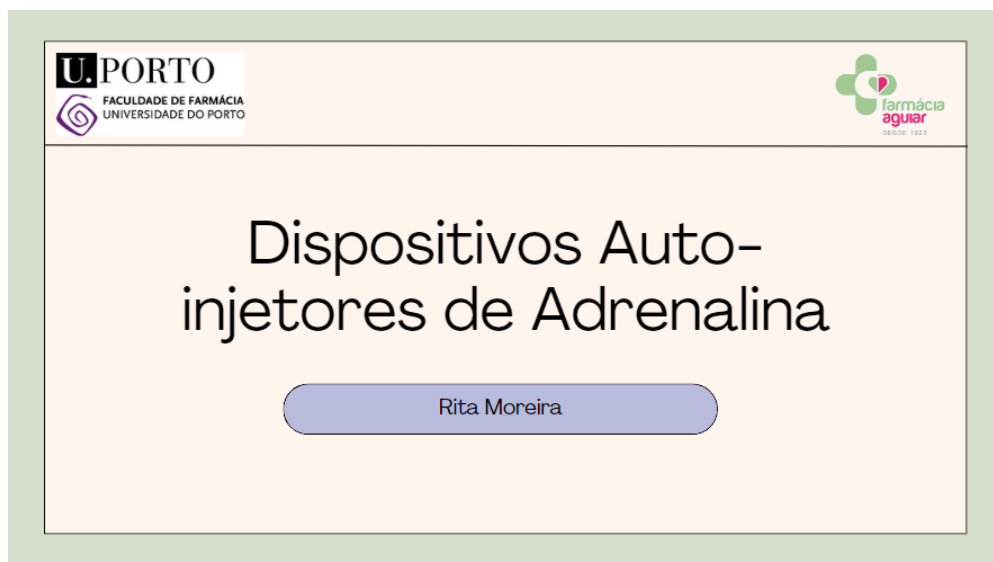
Verdadeiro ☐

Falso ☒





ANEXO 3 – APRESENTAÇÃO DA FORMAÇÃO INTERNA À EQUIPA DA FARMÁCIA AGUIAR SOBRE “DISPOSITIVOS AUTO-INJETORES DE ADRENALINA”



1

Introdução

Pele:

- Comichão
- Rubor
- **Urticária**
- **Angioedema**

Sist. Nervoso:

- **Ansiedade**
- Confusão
- **Sensação claustrofóbica**

Pulmões e garganta:

- **Respiração difícil**
- Tosse repetitiva
- > produção de muco
- **Inchaço da garganta**
- Rouquidão

Boca e nariz:

- Espirros
- Corrimento nasal
- **Labios e língua inchada**
- **Sabor metálico**

Sist. Digestivo:

- **Náuseas/vômitos**
- **Diarreia**

Corção e circulação:

- Tonturas, fraqueza e/ou desmaio
- **Frequência cardíaca irregular**
- **Baixa pressão arterial**



uptodate.com/contents/anaphylaxis-symptoms-and-diagnosis-beyond-the-basics

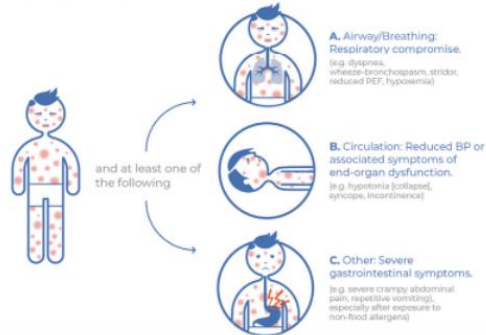
Gaspar A., Santos N., Faria E. et al. Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017. Rev Port (Imunologia) 2019; 27 (4): 298-307

1

Introdução

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following **two criteria is fulfilled**

- 1 Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)

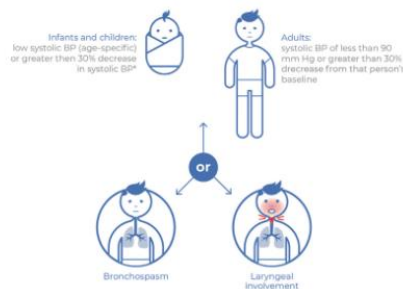


worldallergyorganizationjournal.org/action/showPdf?pii=S1939-4551%2820%2930375-6

1

Introdução

- 2 Acute onset of **hypotension*** or **bronchospasm** or **laryngeal involvement** after exposure to a known or highly probable allergen for that patient (minutes to several hours), **even in the absence of typical skin involvement.**



PEF, Peak expiratory flow; BP blood pressure.

*Hypotension defined as a decrease in systolic BP greater than 30% from that person's baseline, OR
1. Infants and children under 10 years: systolic BP less than (70mmHg + [2 x age in years])
2. Adult: systolic BP less than 90 mmHg.

* Laryngeal symptoms include: stridor, vocal changes, odynophagia.

worldallergyorganizationjournal.org/action/showPdf?pii=S1939-4551%2820%2930375-6

Mecanismos de Anafilaxia	Idiopática	Não-imunológicos	Imunológicos

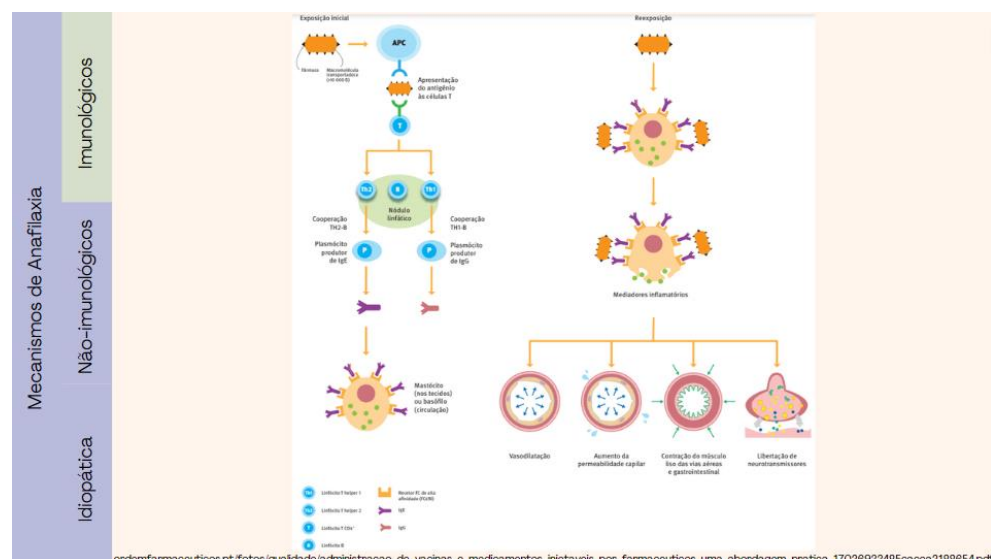
Mecanismos de Anafilaxia	Idiopática	Não-imunológicos	Imunológicos

IgE-dependente

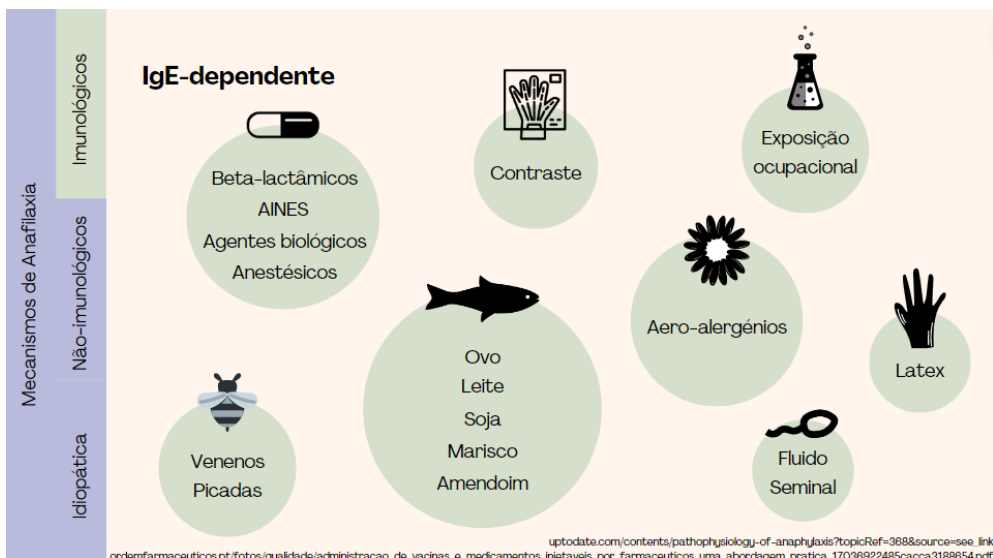
Mecanismo iniciado por um alérgeno (antígeno) --> Promove produção de IgE específica do alérgeno que vai ligar-se depois aos recetores de alta afinidade Fc-epsilon-RI dos mastócitos e basófilos ao longo do organismo.

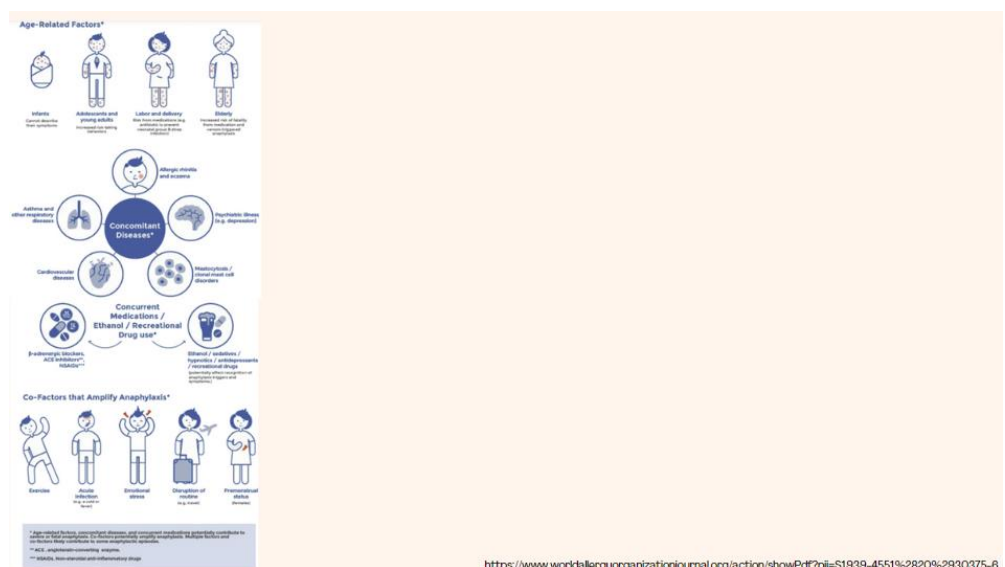
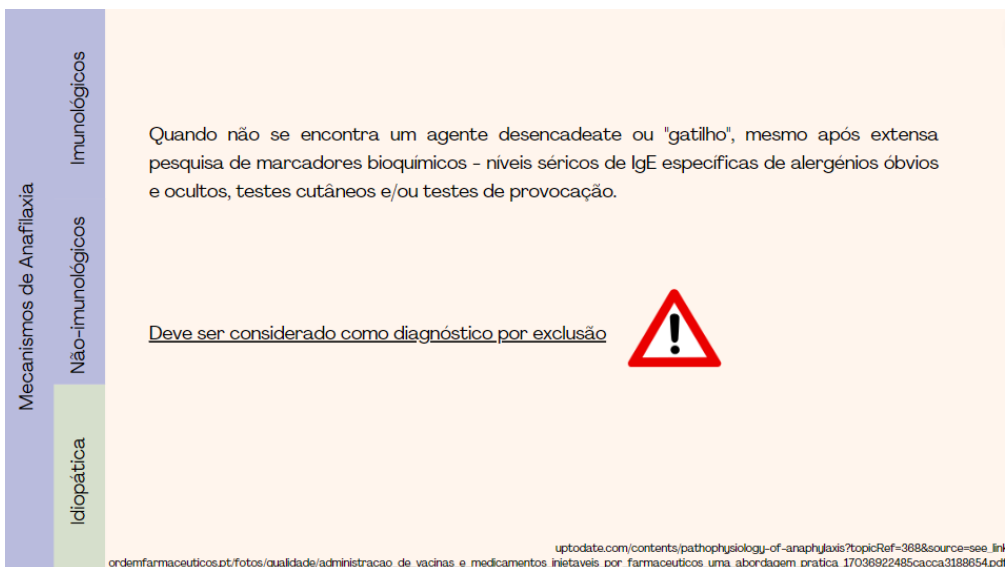
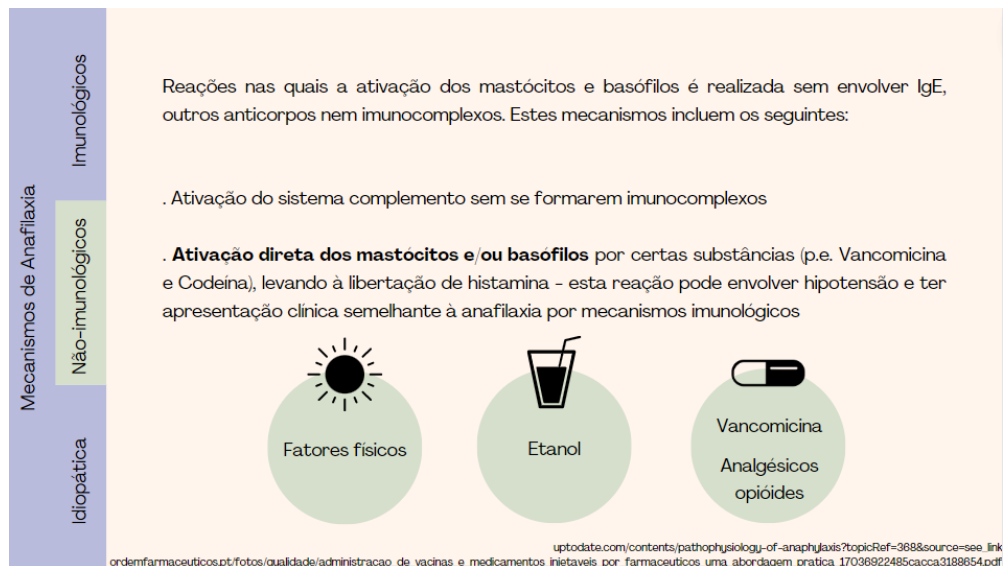
Em situação de reexposição o alérgeno interage com a IgE específica, levando à sinalização intracelular que poderá em última instância ativar o mastócito ou basófilo, cujo vai desgranular libertando mediadores, enzimas e citocinas (histamina, triptase TNF respetivamente). São estas moléculas que vão atuar nos tecidos causando os sintomas de alergia e também recrutando e ativando células inflamatórias adicionais, particularmente, eosinófilos. Estes vão libertar mais mediadores, propagando a cadeia fulminante de inflamação alérgica.

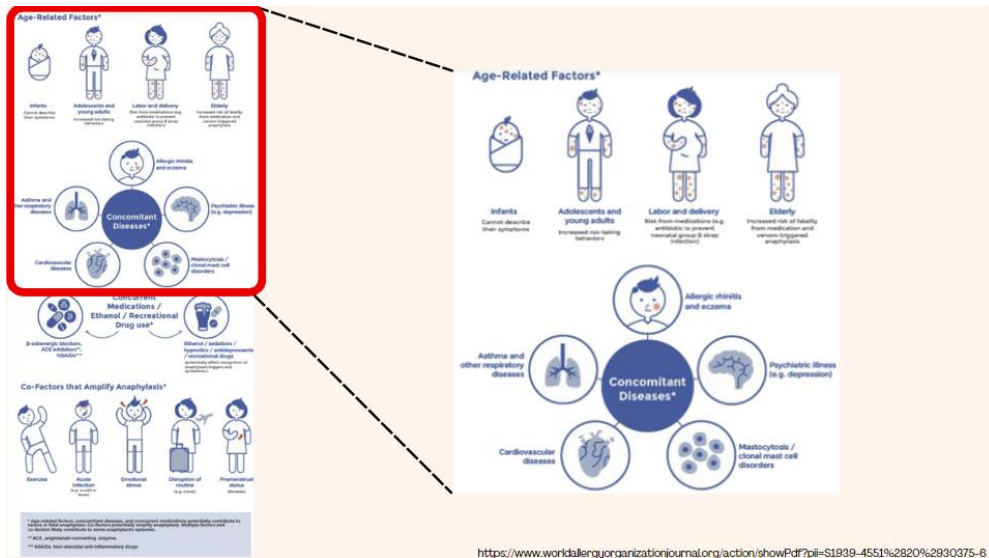
uptodate.com/contents/pathophysiology-of-anaphylaxis?topicRef=368&source=see-link
 ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf



ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf







1

Introdução

0,3%

Prevalência



1 em cada 300 pessoas
sofre um episódio de
anafilaxia durante a sua vida

1

Introdução

8,4 - 50 por cada
100,000 indivíduos/ano

Incidência

1-3 casos por cada
milhão por ano

Mortalidade

Aprox. 2% dos casos de anafilaxia

Gaspar A, Santos N, Faria E. et al. Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017. Rev Port Imunoalergologia 2019; 27(4): 289-307

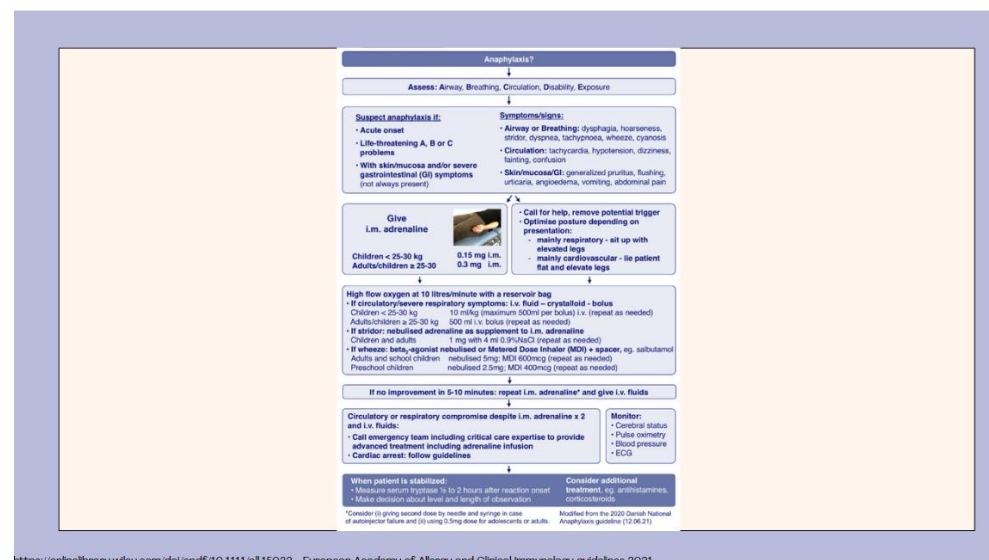
1

Introdução

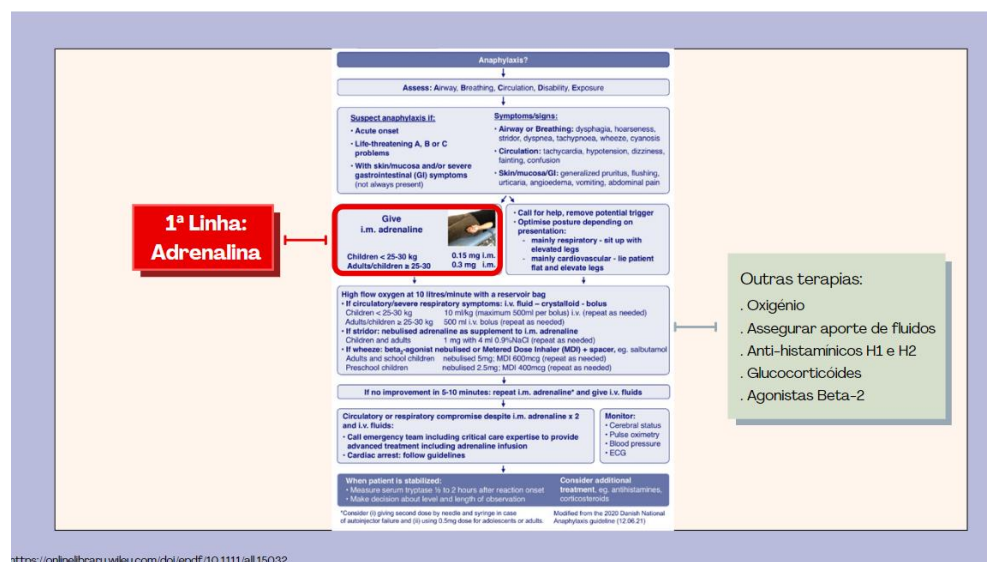
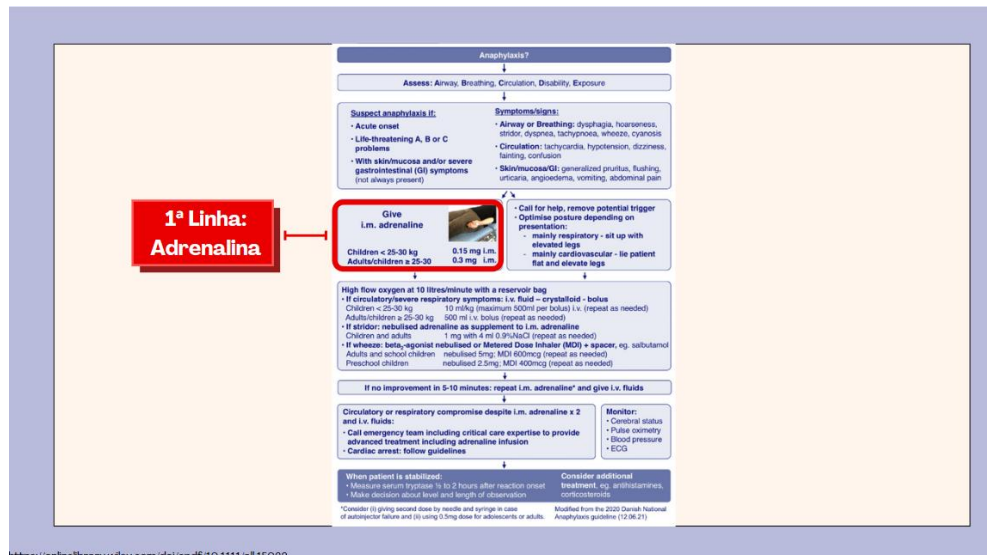


Tem sido verificado um > da prevalência de anafilaxia, sobretudo em idade pediátrica (idade pré-escolar) → alimentos são a causa + freq.

Assunto prioritário na agenda de vários sistemas de saúde e sociedades científicas, assumindo grande preocupação a falta de reconhecimento e a deficiente abordagem, nomeadamente em situações de emergência, destes quadros de extrema gravidade.



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15032> - European Academy of Allergy and Clinical Immunology guidelines 2021



Todavia, o uso de adrenalina permanece subótimo



A revisão sistemática de Kastner, Harada e Wasserman (2010) aponta hiatos na correta gestão da anafilaxia, nomeadamente administração pouco frequente de adrenalina e atraso na administração deste fármaco.



Mais recentemente, Grabenhenrich e colegas (2012) corroboram que **persiste um hiato entre as recomendações para o tratamento da anafilaxia e a prática.**



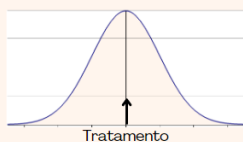
Dos **2114 doentes com anafilaxia grave** incluídos neste estudo, provenientes de 58 centros na Alemanha, na Áustria e na Suíça, **apenas 12% receberam adrenalina;**



Porém, 50% receberam um anti-histaminico e 51% um glucocorticoide

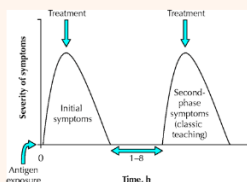
ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf

Reação Anafilática Típica



A maior parte dos episódios de anafilaxia começam rapidamente e escalam também rapidamente, acabando por se resolver completamente, particularmente quando é administrado o tratamento correto

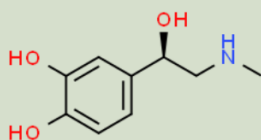
Reação Anafilática Bifásica



Caracteriza-se por uma reação inicial consistente com o critério de anafilaxia, seguida por um período assintomático de 1h ou mais com retorno dos sintomas de reação anafilática **SEM HAVER NOVA EXPOSIÇÃO AO ALERGENIO.**

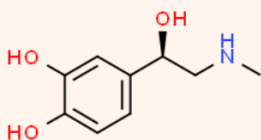
Atrasos na administração de adrenalina, dosagem insuficiente ou falha na administração de glucocorticóides → > risco de reações bifásicas

cmaj.ca/content/169/4/307figures-only
uptodate.com/contents/biphasic-and-protracted-anaphylaxis?search=biphasic%20anaphylaxis&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1



2

Adrenalina - Caracterização



4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

A adrenalina, também conhecida como epinefrina, é uma catecolamina endógena produzida na medula adrenal, que tem função de hormona e neurotransmissor

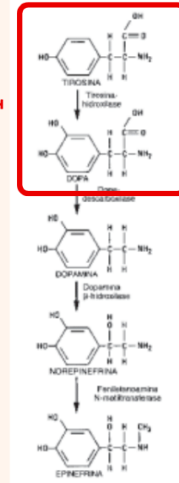
É secretada para a corrente sanguínea em situações de esforço ou stress, desencadeando a resposta fight or flight do organismo - molécula simpaticomimética

be245e777dfe&page_num=Uptodate.com/contents/biphasic-and-protracted-anaphylaxis?
ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131363/
pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epinephrine#section=FDA-Pharmacological-Classificationchemspider.com/Chemical-Structure.5611.html?cid=130cd4e-90f4-45a6-ae9e-

A sua síntese faz-se a partir do aminoácido tirosina, que é convertido a di-hidroxifenilalanina (DOPA) pela tirosina hidroxilase



Passo limitante na síntese da epinefrina

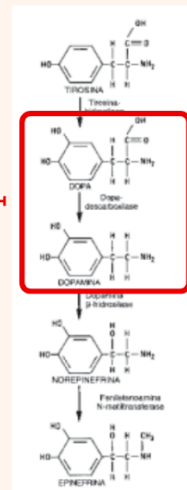


sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383090152
researchgate.net/publication/237032167_Dopamina_E_Receptores

DOPA sofre descarboxilação por uma descarboxilase específica, originando a Dopamina



Aqui termina a via dos neurónios dopaminérgicos, continuando a via nos neurónios adrenérgicos

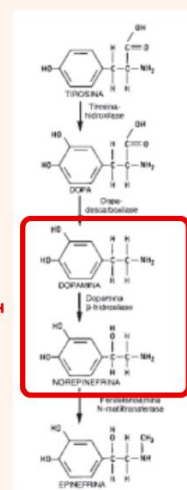


sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383090152
researchgate.net/publication/237032167_Dopamina_E_Receptores

Dopamina é hidroxilada pela dopamina beta-hidroxilase, originando a Norepinefrina

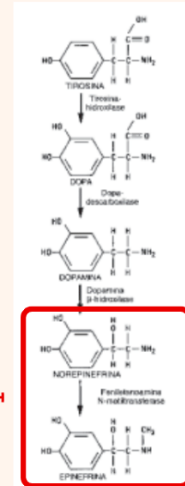


Neurónios adrenérgicos

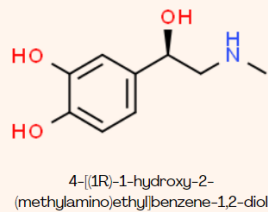


sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383090152
researchgate.net/publication/237032167_Dopamina_E_Receptores

Nas células cromafins da medula adrenal (e em algumas zonas do cérebro) a norepinefrina é transformada em epinefrina ao adicionar um metilo pela enzima feniletanolamina N-metiltransferase.



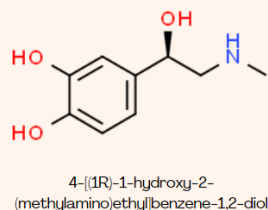
sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383060152
vsearchgate.net/publication/237032167_Dopamina_E_Receptores



ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131363/

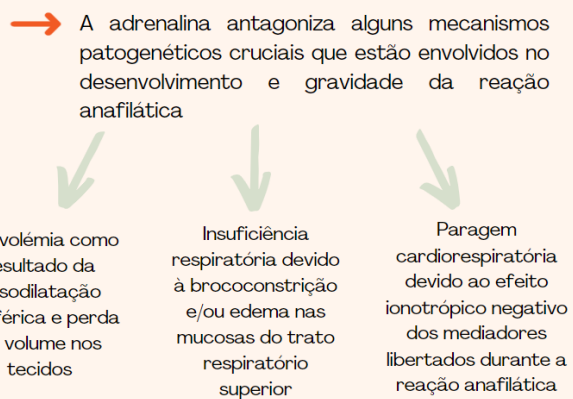
A forma sintética desta amina simpaticomimética é amplamente utilizada pela sua ação como agonista dos recetores:

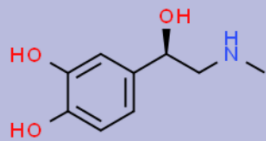
Alfa Adrenérgicos	Beta Adrenérgicos
Alfa-1: . > vasoconstrição . > resist vascular periférica . > Pressão sanguínea . < edema Alfa-2: . < Pressão intra-ocular	Beta-1: . > freq. cardíaca (cronotróp. +) . > contratilidade cardíaca (ionotróp. +) . Vasoconstrição na pele e mucosas Beta-2: . Broncodilatação . Vasodilatação . < Pressão sang. periférica . Inib. lib. de mediadores



ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131363/

Assim sendo:





4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

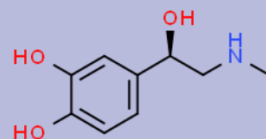
<https://extranet.infarmed.pt/INFORMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383090152>

As suas ações farmacológicas (e fisiológicas) são cessadas por um uptake da molécula e seu metabolismo nos terminais dos nervos simpáticos



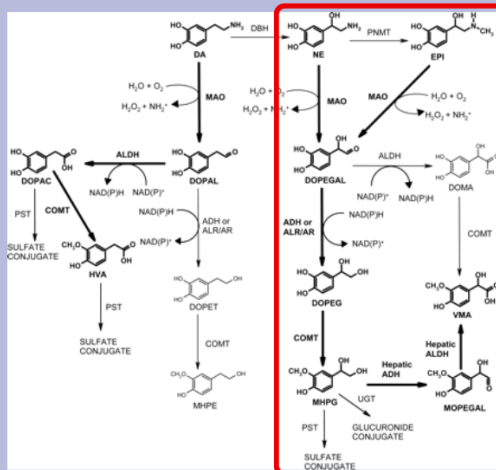
Fármaco em circulação é rapidamente inativado por metabolismo hepático e noutros tecidos, maioritariamente pelas enzimas COMT e MAO (mas também pela ADH e ALDH), originando os metabolitos maioritários metanefrina e ácido vanilmandélico

>> Efeito de 1ª passagem

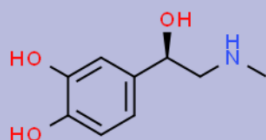


4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

<https://pharmrev.aspetjournals.org/content/59/2/125/tab-figures-data>
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epinephrine#section=Metabolism-Metabolites>



Estes metabolitos são excretados na urina maioritariamente na forma de **conjugados com sulfato** e em menor escala **conjugados com glucoronídeos**



4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383090152>

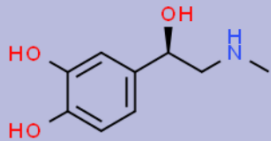
>> Efeito de 1ª
passagem



Degradação
enzimática no
intestino



Quase totalmente inativa quando administrada por vía oral



4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

>> Efeito de 1ª passagem

+

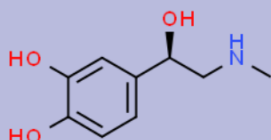
Degradação enzimática no intestino



Quase totalmente inativa quando administrada por via oral

Via preconizada para tratamento inicial da anafilaxia é a IM

[sciencedirect.com/science/article/pii/S09780128012383090152](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09780128012383090152)
indemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf



4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

>> Efeito de 1ª passagem

+

Degradação enzimática no intestino



Quase totalmente inativa quando administrada por via oral

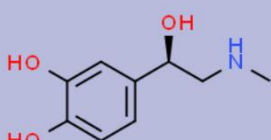
Via preconizada para tratamento inicial da anafilaxia é a IM



Musculo vasto lateral - >> velocidade de absorção

Dose 5-10 µg/kg no adulto e 10 µg/kg em pediatria

[sciencedirect.com/science/article/pii/S09780128012383090152](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09780128012383090152)
indemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf



4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol



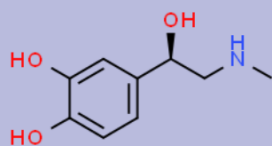
Preferível à SC porque:

- . musculo esquelético é mais vascularizado que o tecido subcutâneo - absorção mais rápida;
- . início de ação mais rápido
- . Concentração plasmática retoma níveis adequados mais rapidamente



Semi-vida de aprox. 2-3 minutos, no entanto a vasoconstricção local pode atrasar a absorção do fármaco e, portanto, os seus efeitos poderão prolongar-se por mais tempo do que sugere a semi-vida

ncbin.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131363/
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00668/>
[sciencedirect.com/science/article/pii/S09780128012383090152](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09780128012383090152)



4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Se persistência de sintomas E em contexto hospitalar:

Via Intravenosa

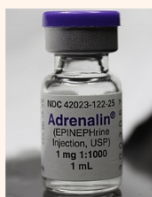
. Quando injetada, a adrenalina apresenta uma semivida extremamente curta, (cerca de 20 segundos), pelo que desaparece rapidamente de circulação;

. A distribuição é por todos os tecidos, especialmente coração, fígado, rim e baço - reduzidas quantidades chegam ao cérebro, dada a dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica;

. > risco de sobredosagem



Especialidades farmacêuticas autorizadas e comercializadas em Portugal



Solução Injetável



Solução injetável em seringa pré-cheia

extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

Especialidades farmacêuticas autorizadas e comercializadas em Portugal



Solução Injetável



Solução injetável em seringa pré-cheia

extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml



Solução injetável em seringa pré-cheia



Apenas seringa pré-cheia



Adrenalina Aguettant 0,1 mg/ml
(Laboratoire Aguettant, S.A.)



Dispositivo Auto-Injetor



EpiPen (BGP Products, Unipessoal Lda.)
Anapen (Bioprojet Pharma)

extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml



Solução injetável em seringa pré-cheia



Apenas seringa pré-cheia



Adrenalina Aguettant 0,1 mg/ml
(Laboratoire Aguettant, S.A.)

Dispositivo Auto-Injetor

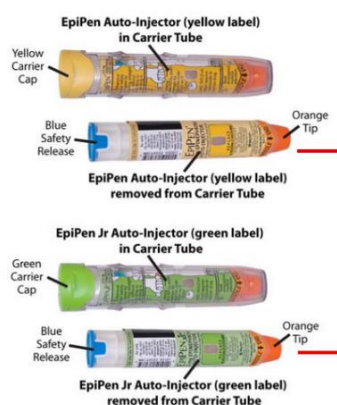


300 mcg 0.3 ml
150 mcg 0.3 ml
150 mcg 0.3 ml
300 mcg 0.3 ml
500 mcg 0.3 ml

extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

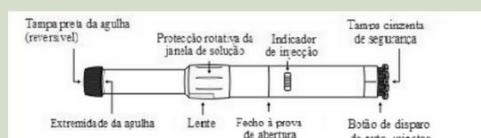
EpiPen

Your EpiPen and EpiPen Jr Auto-Injector



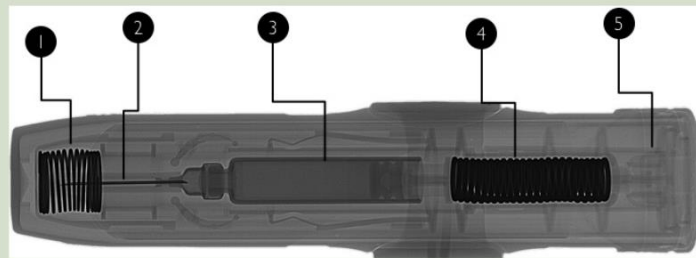
Exposição da agulha

Anapen



RCM anapen 300
epipen.com/-/media/files/epipen/patientinformation.pdf

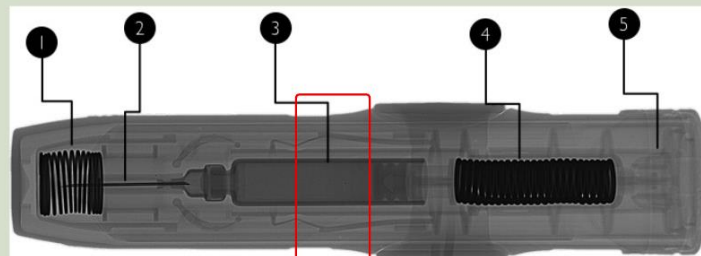
Epipen



- 5 Botão ativador do dispositivo (protegido por tampa)
- 2 Agulha
- 4 Mola que provoca a injeção
- 1 Mola que absorve parte do choque
- 3 Seringa pré-cheia com o fármaco

<https://creativeelectron.com/epinephrine-auto-injector-teardown/>

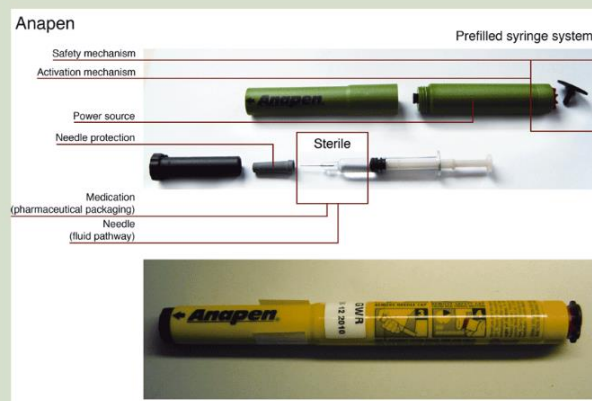
Epipen



Janela de verificação da solução –
inutilizável se apresentar coloração
rosa ou amarelada, ou precipitado

<https://creativeelectron.com/epinephrine-auto-injector-teardown/>

Anapen



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1398-9995.2010.02450.x>

Anapen

São dispositivos de dose única

- . Após ativação do dispositivo este torna-se inútil
- . Tanto a EpiPen como Anapen ejetam 0,3 mL de solução contendo a dose de 150 ou 300 microgramas - 0,75 mL de solução são desperdiçados

↓

Importância de eliminar corretamente o dispositivo após uso

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/11398-9995.2010.02450.x>

EpiPen

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Metabissulfito de sódio (E223)
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

RCM EpiPen 300 mcg

Anapen

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Metabissulfito de sódio (E223)
Ácido clorídrico
Água para preparações injetáveis.

RCM Anapen 300 mcg

extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

EpiPen

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Metabissulfito de sódio (E223)
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

RCM EpiPen 300 mcg

Anapen

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Metabissulfito de sódio (E223)
Ácido clorídrico
Água para preparações injetáveis.

RCM Anapen 300 mcg

A adrenalina e os seus sais são rapidamente destruídos em solução com agentes oxidantes (escurece após exposição ao ar ou à luz).

Oxidação pode ser inibida por adição de antioxidantes. ✓

extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml



3

Aconselhamento Farmacêutico

Educação do utente

Farmacêutico



Segurança do utente

Melhoria da adesão à terapêutica

Intervenção adequada e atempada

Melhoria dos resultados terapêuticos

Evitar perda de recursos pelo utente e SNS

Educação do utente

1º contacto

- Explicar e definir o que é a anafilaxia e rever os sintomas que o utente poderá experienciar
 - . Perspetiva fisiológica clara
 - . Alertar para os fatores de risco, por ex. asma
- Discutir estratégias para evitar o(s) alérgenos
 - . Importância de ler os rótulos dos produtos
 - . Explicar o conceito de contaminação cruzada
- Explicar como utilizar corretamente o dispositivo auto-injetor
 - . Usar um dispositivo de treino, se possível
 - . Propor treino para familiares e amigos
- Clarificar a importância do acesso a 2 dispositivos em todas as circunstâncias e armazenamento

Utente familiarizado com a terapêutica

https://www.pharmacytimes.com/view/r658_august2014_re
https://www.epipen.ca/sites/default/files/2019-11/pharmacist_counselling_tool_english.pdf

Educação do utente

1º contacto

- Explicar e definir o que é a anafilaxia e rever os sintomas que o utente poderá experienciar
 - . Perspetiva fisiológica clara
 - . Alertar para os fatores de risco, por ex. asma
- Discutir estratégias para evitar o(s) alérgenos
 - . Importância de ler os rótulos dos produtos
 - . Explicar o conceito de contaminação cruzada
- Explicar como utilizar corretamente o dispositivo auto-injetor
 - . Usar um dispositivo de treino, se possível
 - . Propor treino para familiares e amigos
- Clarificar a importância do acesso a 2 dispositivos em todas as circunstâncias e armazenamento

Utente familiarizado com a terapêutica

- Questionar se o utente sofreu alguma reação durante o ano anterior
 - . Tentativa de averiguar a severidade das reações e se o dispositivo foi bem empregue
 - . Relembrar a importância de consultas de follow-up com o médico alergologista (ou MGF)
- Enfatizar a imprevisibilidade das reações anafiláticas e importância de haverem 2 dispositivos disponíveis a qualquer momento
- Aferir o nível de confiança do utente na utilização do dispositivo
 - . Rever a forma correta de utilizar o dispositivo
 - . Pedir que o utente demonstre com um dispositivo de treino

https://www.pharmacytimes.com/view/r658_august2014_re

https://www.epipen.ca/sites/default/files/2019-11/pharmacist_counseling_tool_english.pdf

Educação do utente

1º contacto

- Explicar e definir o que é a anafilaxia e rever os sintomas que o utente poderá experienciar
 - . Perspetiva fisiológica clara
 - . Alertar para os fatores de risco, por ex. asma
- Discutir estratégias para evitar o(s) alérgenos
 - . Importância de ler os rótulos dos produtos
 - . Explicar o conceito de contaminação cruzada
- Explicar como utilizar corretamente o dispositivo auto-injetor
 - . Usar um dispositivo de treino, se possível
 - . Propor treino para familiares e amigos
- Clarificar a importância do acesso a 2 dispositivos em todas as circunstâncias e armazenamento

Utente familiarizado com a terapêutica

- Questionar se o utente sofreu alguma reação durante o ano anterior
 - . Tentativa de averiguar a severidade das reações e se o dispositivo foi bem empregue
 - . Relembrar a importância de consultas de follow-up com o médico alergologista (ou MGF)
- Enfatizar a imprevisibilidade das reações anafiláticas e importância de haverem 2 dispositivos disponíveis a qualquer momento
- Aferir o nível de confiança do utente na utilização do dispositivo
 - . Rever a forma correta de utilizar o dispositivo
 - . Pedir que o utente demonstre com um dispositivo de treino

https://www.pharmacytimes.com/view/r658_august2014_re

https://www.epipen.ca/sites/default/files/2019-11/pharmacist_counseling_tool_english.pdf

Alertar sempre para a verificação dos prazos de validade



- . Geralmente de 19 a 24 meses
- . Evitar que situação de anafilaxia evolua de forma descontrolada

Educação do utente - utilização do dispositivo EPIPEN

1 Preparar o dispositivo para a injeção



Abrir o estojo protetor (se aplicável)



Inclinar o estojo de modo a que o dispositivo escorregue para o exterior



Com uma mão agarrar firmemente o corpo do dispositivo com a ponta laranja a apontar para baixo; com a outra mão remover a tampa de segurança (neste caso é azul) ao puxar para cima na vertical sem torcer nem dobrar

<https://www.epipen.com/-/media/files/epipen/patientinformation.pdf>

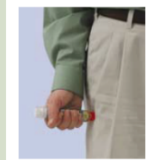
Educação do utente - utilização do dispositivo

2 Administrar o dispositivo auto-injetor



Posicionar o dispositivo com a ponta laranja direcionada para a coxa (músculo vasto-lateral)

Impulsionar um pouco o braço e pressionar a ponta laranja contra a face externa da coxa até que se ouça um clique; segurar o auto-injetor firmemente num ângulo de 90° com a coxa



Aguentar o dispositivo em posição por aprox. 10 segundos para que se dê a administração completa dos 0,3 mL de solução

<https://www.epipen.com/-/media/files/epipen/patientinformation.pdf>

Educação do utente - utilização do dispositivo

3 Finalizar o processo de injeção



Remover o dispositivo da coxa;
A ponta laranja é ejetada para cobrir a agulha



Massajar a área de administração por 10 segundos

<https://www.epipen.com/-/media/files/epipen/patientinformation.pdf>

Educação do utente- utilização do dispositivo ANAPEN

Para utilizar o Autoinjetor Anapen, o doente seguir os passos seguintes:



1. Retire a tampa preta da agulha puxando com força na direção da seta. Esta ação também retira uma bainha cinzenta de proteção da agulha.



2. Retire a tampa cinzenta de segurança do botão de disparo vermelho, puxando conforme indicado pela seta.



3. Mantenha a extremidade aberta (extremidade da agulha) do Anapen pressionada contra a parte externa da coxa. Se necessário, pode utilizar o Anapen através de vestuário leve, tal como ganga, algodão ou poliéster.



4. Prima o botão de disparo vermelho até ouvir um clique. Mantenha o Autoinjetor Anapen pressionado contra a parte externa da coxa durante 10 segundos. Retire, lentamente, o Anapen da coxa. Em seguida, massage suavemente o local da injeção.



5. O indicador de injeção deve ter ficado vermelho. Isto indica que a injeção foi completa. Se o indicador da injeção não estiver vermelho, a injeção tem de ser repetida com um Anapen novo.



6. Após a injeção, a agulha fica saliente. Para a tapar, encaixe a extremidade larga da tampa preta da agulha na extremidade aberta (extremidade da agulha) do Autoinjetor Anapen (conforme indicado pela seta).

RCM Anapen 150

Educação do utente- utilização do dispositivo



Estes dispositivos foram concebidos para injetar através da roupa ou diretamente através da pele



Relembrar o utente de que deve chamar ajuda médica o quanto antes (mas após administração da adrenalina)

ROM Anapen 150

Educação do utente- Efeitos adversos

A ligação da adrenalina a recetores alfa e beta em vários sistemas do organismo é responsável não só pelo seu efeito terapêutico, mas também pelo aparecimento de reações adversas:

SNC	Ansiedade	Irritabilidade	Estados psicóticos
	Tremores	Fraqueza	Náuseas e vômitos
	Insónia	< apetite	Dificuldade respiratória
Sistema Cardiovascular	Taquicardia	Palpitações	Ligeira hipertensão

ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinacao_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf

Educação do utente- Efeitos adversos

A ligação da adrenalina a recetores alfa e beta em vários sistemas do organismo é responsável não só pelo seu efeito terapêutico, mas também pelo aparecimento de reações adversas:

SNC

Sistema Cardiovascular

Precaução especial em:

- . doentes idosos - mais provável o desenvolvimento de reações adversas a este medicamento
- . doentes com insuficiência cerebrovascular ou cardiopatias (por ex., angina de peito).

Nestas circunstâncias é de salientar que as potenciais reações adversas cardíacas da adrenalina devem ser ponderadas em relação aos riscos de manifestações cardíacas inerentes ao próprio episódio anafilático

organismo é responsável pelo aparecimento de reações adversas:

Estados psicóticos
Náuseas e vômitos
Dificuldade respiratória

Ligeira hipertensão

ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinacao_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf

Educação do utente- armazenamento



- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Manter a embalagem dentro da embalagem exterior para **proteger da luz**.
- Não conservar acima de 25°C.
- Não refrigerar ou congelar.

Verificar periodicamente a solução através da janela de verificação da unidade para ter a certeza que a solução está límpida e incolor. Eliminar e substituir o Autoinjeter se a solução não estiver incolor, contiver precipitado ou tiver ultrapassado a data de validade (indicada no rótulo)

Folheto Informativo Anapen 300
RCM EpiPen 150

Educação do utente- Eliminação do dispositivo

Dispositivo expirado

Dispositivo utilizado



Contentor de resíduos corto-perfurantes



epipen.co.uk/en-gb/hcp/patient-support/#stericycle.pt/solucoes/residuos-corto-perfurantes

Educação do utente- Eliminação do dispositivo

Dispositivo expirado

Dispositivo utilizado



Contentor de resíduos corto-perfurantes



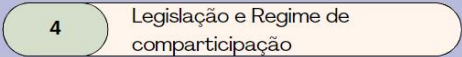
- . Resíduos hospitalares Grupo IV
- . Incineração



epipen.co.uk/en-gb/hcp/patient-support/#stericycle.pt/solucoes/residuos-corto-perfurantes

Educação do utente- Eliminação do dispositivo

epipen.co.uk/en-gb/hcp/patient-support#
stericulpnt/solucoes/residuos-corto-perfurantes



Portaria n.º 257-A/2020

de 30 de outubro

Sumário: **Estabelece o regime excecional de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos contendo adrenalina, na apresentação em autoinjetores, destinados ao tratamento de emergência de reações alérgicas agudas graves (anafilaxia).**

A Lei do Orçamento do Estado para 2020, no seu artigo 267.º, sob a epígrafe «**Gratuidade da medicação de emergência adquirida pelos doentes com alergias graves**», prevê que o medicamento autoinjecedor de adrenalina, vulgarmente designado por caneta de adrenalina, **passa a ser comparticipado na totalidade mediante prescrição médica.**

No momento atual, o referido medicamento já se encontra comparticipado pelo Serviço Nacional de Saúde no regime geral, no escalão C, com a percentagem de 37 %.

Diário da República n.º 212/2020, 1.º Suplemento, Série I de 2020-10-30, páginas 2 - 3

<https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/257-a-2020-147228356>

Intervenção dos profissionais de saúde



Escolas vão receber formação em alergias alimentares

Pessoal docente e não docente das escolas onde existam alunos diagnosticados com alergias alimentares - bem como de todas as escolas com mais de mil alunos, mesmo não tendo casos identificados - vai receber formação em alergias alimentares, no arranque do próximo ano letivo, para saber prevenir, reconhecer e atuar perante uma situação de reação anafilática.

A medida está prevista no Regulamento «Alergia Alimentar na Escola», agora publicado pela Direção-Geral da Saúde e já enviado às escolas, o qual estabelece ainda o conjunto de responsabilidades e procedimentos a adotar por todos os intervenientes.

A formação será dada pelas Equipas de Saúde Escolar (ESE), depois de serem capacitadas por especialistas em alergias alimentares. Estas equipas poderão igualmente assegurar, a pedido das escolas, formação ao pessoal que prepara as refeições, nomeadamente quanto aos cuidados a ter para não haver contaminação alérgica cruzada.

O documento estabelece ainda, no caso dos alunos com alergia já conhecida e risco de anafilaxia identificado, que os encarregados de educação devem coordenar com as direções das escolas a disponibilização de autoinjetores de adrenalina (as chamadas «canetas de adrenalina»), dos quais dispõem gratuitamente.

O dispositivo pode ser transportado pelo aluno, caso este tenha entendimento e treino para o usar, em caso de emergência. Adicionalmente, e tendo em conta os níveis de probabilidade da ocorrência destes eventos, as escolas com mais de mil alunos vão passar também a dispor de um stock de «canetas», mesmo não tendo alunos identificados com alergias.

Leia o comunicado

Melhoria das condições de segurança através:

- ➡ Formação de profissionais fora da área de saúde
- ➡ Promoção do acesso aos dispositivos auto-injetores em localizações-chave (escolas por ex.)

<https://www.publico.pt/2022/02/07/sociedade/noticia/escolas-recebem-canetas-adrenalina-formacao-alergias-alimentares-1994534>
<https://www.portugal.gov.pt/pt/nrc/22/comunicacao/comunicado/22-escolas-va-o-receber-formacao-em-alergias-alimentares>

Pontos críticos a melhorar

Mais de 90% do pessoal das ambulâncias não pode usar canetas de adrenalina

Medicamento pode salvar a vida de quem sofre de choque anafilático.

Lusa 3 de fevereiro de 2022 às 14h00



Os técnicos de emergência médica lamentaram hoje que "mais de 90%" dos tripulantes de ambulâncias estejam impedidos de usar as canetas de adrenalina, medicamento que pode salvar a vida de quem sofre um choque anafilático.

A ANTEM aplaude a iniciativa, que deverá arrancar no início do próximo ano letivo, mas alerta para que a grande maioria das pessoas que trabalha nas ambulâncias não poder ministrar esse medicamento.

"Afigura-se incompreensível o facto de mais de 90% dos intervenientes em Emergência Médica Pré-Hospitalar (tripulantes de ambulância) não estarem habilitados ao recurso deste simples dispositivo, nem se encontram autorizados à administração do referido fármaco - que salva-vidas e que deve ser usado com a maior celeridade possível, após devida avaliação. É nestas situações que a epinefrina pode salvar uma vida", critica a ANTEM em comunicado enviado para a Lusa.



Investir na formação de profissionais de saúde, especialmente serviços de emergência

Renovação de conhecimentos/formação periodicamente

<https://www.cmjornal.pt/sociedade/detalhe/mais-de-90-do-pessoal-das-ambulancias-nao-pode-usar-canetas-de-adrenalina>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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