



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sofia Silva Sanroque

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

Relatório de Estágio Curricular

Sofia Silva Sanroque

Farmácia Mendonça

Janeiro de 2022 a abril de 2022 e julho de 2022

Hospital Centro Hospitalar Universitário do Porto

Maio a junho de 2022



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

Orientador: Professor Doutor Paulo Alexandre Lourenço Lobão

Monitor Farmácia comunitária: Doutora Joana Maria Mendonça Marques

Monitor Farmácia hospitalar: Doutora Bárbara Gisela Bastos dos Santos

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 o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

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

Sofia Silva Sanroque

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer aos meus pais, por estarem sempre presentes, dispostos a apoiar-me e a incentivar-me em todos os momentos. Por ensinarem-me a não desistir, por sempre me ouvirem e darem uma palavra de conforto. Obrigada por terem embarcado nesta jornada comigo. Aos meus avós, que também sempre me acompanharam durante o meu percurso académico.

À casa da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelos momentos, amigos e experiências que me proporcionou durante estes 5 anos, todo pessoal docente e não-docente.

À Joana, por me ter aceitado como estagiária, pela amabilidade com que me recebeu, pela disponibilidade em explicar e por toda a motivação que me deu no decorrer do estágio. À Dr^a. Darcília por me ter acolhido maravilhosamente bem. À Iva, à Cristel, à Paula, à Ana, à Jéssica e à Paula Sousa, por me acolherem de uma forma incrível e por todos os bons momentos que vivemos juntas. Por estarem sempre disponíveis para explicarem e esclarecer dúvidas. Obrigada por todos os conselhos e palavras de incentivo. À Dona Glória, pelas manhãs de boa disposição.

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto. À Dr^a. Patrocina Rocha, por me ter recebido e à Dr^a. Bárbara Santos, pela orientação e disponibilidade. A todos os restantes membros dos SF, por me acolherem e ensinarem aquilo que um farmacêutico hospitalar faz.

Às minhas amigas, por estarem presentes em todos os momentos, bons e maus, que fizeram estes cinco anos mais divertidos e cheios de bons momentos.

À Comissão de Estágios da Faculdade da Farmácia da Universidade do Porto, e em especial, ao meu orientador de estágio Professor Doutor Paulo Lobão, a quem agradeço pelo apoio e orientação durante a realização deste estágio e na elaboração deste relatório.

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, termina com o estágio profissionalizante. O meu estágio foi realizado em farmácia comunitária, na Farmácia Mendonça, e em farmácia hospitalar, no Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Este relatório está dividido em duas partes, a Parte I destinada às atividades realizadas durante o estágio e a Parte II destinada aos projetos desenvolvidos. A Parte I está subdividida em duas Secções, a Secção A que diz respeito à farmácia comunitária e a Secção B que está relacionada à farmácia hospitalar.

Na Secção A, realizo uma rápida caracterização da Farmácia Mendonça, descrição de tarefas realizadas e as atividades que desenvolvi sobre situações com que me deparei: “Uso *off label* da gabapentina em gatos para tratar ansiedade associada a visitas veterinárias”, “Colaboração na Preparação Individualizada de Medicação”, “Mito ou Verdade: As vitaminas engordam?” e “Realização de Fluxogramas de Indicação Terapêutica para uso interno”.

Na Secção B, descrevo rapidamente os Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto, e desenvolvo atividades como: o desenvolvimento de uma formulação de “Suspensão bucal com nistatina a 100000 UI/mL e lidocaína a 2%”, validação de prescrição sobre “Uso diário de ivermectina na Sarna crostosa” e resolução do “Caso clínico de neoplasia maligna do pulmão”.

Relativamente à Parte II, apresento os projetos desenvolvidos no âmbito da farmácia comunitária, que tiveram o objetivo de não só amplificar o meu conhecimento, mas também o conhecimento da farmácia. O primeiro projeto, consistiu numa formação interna subordinada ao tema “Aconselhamento farmacológico e não farmacológico para a febre pediátrica” e o segundo projeto teve como tema o “Sene, as suas interações com medicamentos e efeitos adversos”

Ambos, têm o propósito de permitir o esclarecimento de dúvidas que surgem nos pais sobre a febre pediátrica e nos utentes sobre a utilização do sene, contribuindo assim para um bom aconselhamento farmacêutico. E, alertar para um uso racional de medicamentos em febre pediátrica e uso seguro de fitoterápicos, especialmente o sene.

Índice

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Índice de Tabelas	viii
Índice de Figuras	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas	ix
PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
2-Cronograma de atividades e sua explicação.....	2
Atividade 1 - Uso <i>off label</i> da gabapentina em gatos para tratar ansiedade associada a visitas veterinárias	4
Atividade 2 - Colaboração na Preparação Individualizada de Medicação	6
Atividade 3 - Mito ou Verdade: As vitaminas engordam?	8
Atividade 4 - Realização de Fluxogramas de Indicação Terapêutica para uso interno.	9
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	11
2-Cronograma e sua explicação.....	12
Atividade 1 - Suspensão bucal com nistatina a 100000 UI/mL e lidocaína a 2%.....	14
Atividade 2 – Uso diário de ivermectina na Sarna crostosa	16
Atividade 3 – Caso clínico de neoplasia maligna do pulmão.....	18
PARTE 2. Temas de desenvolvimento em Farmácia Comunitária	21
TEMA 1 - Febre pediátrica, medidas farmacológicas e não farmacológicas.....	21
1.2 Medição de temperatura	23
1.3 – Fisiopatologia da febre	24
1.4 – Febre como mecanismo de defesa	25
1.5 - Gestão da febre.....	26

1.5.1 - Medidas não farmacológicas	26
1.5.2 - Medidas farmacológicas.....	26
1.6 - Questões frequentes.....	29
1.7 – Conclusão	30
TEMA 2 - Sene, as suas interações com medicamentos e efeitos adversos.....	31
2.1 - Enquadramento legal dos medicamentos à base de plantas	32
2.2 - Enquadramento legal dos suplementos alimentares.....	32
2.3 - Produtos fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos.....	32
2.4 - Aspetos Gerais da Obstipação Intestinal	33
2.5 - Sene	34
2.5.2 - Indicação Farmacológica e Mecanismo de ação	37
2.5.3 – Dosagem e Recomendações	37
2.5.4 - Contraindicações, Segurança e Efeitos adversos	38
2.5.5 – Interações medicamentosas	39
2.6 – Conclusão	40
Conclusão global	41
Bibliografia.....	42
Anexos.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2 - Divisão de setores dos SF do CHUPorto.....	11
Tabela 3 - Cronograma de atividades em farmácia hospitalar.....	12
Tabela 4- Estadiamento do Adenocarcinoma diagnosticado	18
Tabela 5- Esquema posológico com dose exemplificativa de 15 mg/kg.....	27
Tabela 6- Esquema posológico com dose exemplificativa de 7 mg/kg.....	28

Índice de Figuras

Figura 1- Sarcoptes scabiei var hominis, Adaptado de Currie et al., 2010	16
Figura 2-Fisiopatologia da febre	24
Figura 3- Compostos antraquinónicos	36
Figura 4 - Principais compostos antraquinónicos nas folhas e frutos de sene, Adaptado de Segura et al., 2007.....	36

Índice de Anexos

Anexo I – Fluxograma de Indicação Terapêutica.....	56
Anexo II – Certificado em ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2).....	57
Anexo III - Formulação Suspensão bucal com nistatina a 100000 UI/mL e lidocaína a 2%..	58
Anexo IV – Apresentação PowerPoint do Caso Clínico no CHUPorto.....	61
Anexo V – Apresentação PowerPoint da Febre pediátrica.....	71
Anexo VI - Esquema com informação para afixar ou colocar na drive da farmácia	78

Lista de abreviaturas

AAH – Hiperplasia Adenomatosa Atípica
AIM – Autorização de introdução no mercado
AINE – Anti-inflamatórios não esteroides
AIS – Adenocarcinoma *in Situ*
APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos
AUE – Autorização de Utilização Excecional
BPC – Boas Práticas Clínicas
CES – Comissão Ética para a Saúde
CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGM – Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães
CHUPorto – Centro Hospitalar Universitário do Porto
CICA – Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório
CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte
COX – Cicloxigenase
CTX – Citotóxicos
DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU – Distribuição de Medicamentos – Distribuição Clássica, Distribuição Individual em Dose Unitária
EC – Ensaio Clínicos
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
EMA – European Medicines Agency
EPIs – Equipamento de proteção individual
FEFO – First Expired, First Out
FGP – Formulário Galénico Português
FP9 – Farmacopeia Portuguesa 9
GABA – Ácido gama-aminobutírico
HSA – Hospital de Santo António
ICH – International Council for Harmonisation
IL-1b – Interleucina 1 beta
IL-6 – Interleucina 6
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IT – Instruções de trabalho
MIA – Adenocarcinoma Minimamente Invasivo
MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica
NP – Preparação de bolsas de nutrição
NSCLC – Cancro do Pulmão das Não Pequenas Células
OF – Ordem dos Farmacêuticos
PAP – Programa de Acesso Precoce
PE – Produção de medicamentos estéreis
PGE2 – Prostaglandina E2
PGG2 – Prostaglandina G2
PGH2 – Prostaglandina H2
PIM – Preparação Individual da Medicação
PNE – Produção de medicamentos não estéreis
POX – Peroxidase
PRM – Problemas Relacionados com Medicamentos
RCM – Resumo das Características do Medicamento
SCLC – Cancro do Pulmão das Células Pequenas
SF – Serviços Farmacêuticos
SNC – Sistema Nervoso Central
SNS – Sistema Nacional de Saúde
TNF – Fator de necrose tumoral
UEC – Unidade de Ensaios Clínicos
UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO – Unidade de Farmácia Oncológica

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

No segundo semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas realiza-se o estágio curricular em farmácia comunitária. Para este, escolhi a Farmácia Mendonça, onde estagiei de 10 de janeiro a 30 de abril e a primeira semana de julho.

A Farmácia Mendonça, é uma pequena farmácia localizada no concelho da Maia, na freguesia de São Pedro de Fins, e serve a população desta e da freguesia vizinha, Folgosa. Encontra-se em funcionamento de segunda-feira a sexta-feira das 9h às 21h30 min e aos sábados das 9h às 20h, sem interrupção para o almoço, sendo que, executei um horário de 7 horas diárias, que coordenava com a monitora.

É uma farmácia que se evidencia pela relação de proximidade que tem com os seus utentes e pela personalização do atendimento a cada utente. Assim sendo, apresenta variadíssimos serviços farmacêuticos como a administração de injetáveis, medição de parâmetros biológicos (glicemia, pressão arterial, frequência cardíaca, colesterol total, triglicerídeos, ácido úrico), consulta de nutrição e dietética, consulta de podologia, entregas ao domicílio, preparação individualizada da medicação, realização de manipulados e recolha de embalagens e medicamentos pelo VALORMED. Para além disso, os utentes podem contactar a farmácia via chamada telefónica, WhatsApp, site ou redes sociais para encomendas online e/ou para entregas ao domicílio.

A Farmácia Mendonça é propriedade da Dr^a. Darcília Mendonça. A equipa é constituída por sete elementos, dos quais seis farmacêuticas e uma técnica de farmácia. Fazem parte da equipa as farmacêuticas Dr^a. Joana Mendonça, diretora técnica, a Dr^a. Iva Amorim, farmacêutica adjunta, a Dr^a. Cristel Ferreira, a Dr^a Paula Magalhães, a Dr^a. Ana Esperança, a Dr^a. Jéssica Costa, a Paula Sousa, técnica de farmácia e a Glória, auxiliar de limpeza. Que sempre estiveram disponíveis para orientar-me e transmitir-me conhecimento. É incentivada a constante evolução da equipa através de formações externas e internas, o que contribuiu bastante para a minha aprendizagem.

A farmácia adota a organização *kaisen*, que se traduz numa melhoria contínua na organização e a padronização de espaços, e semanalmente realizam-se reuniões *kaisen* com toda a equipa com o objetivo de expor todas as questões necessárias para um bom funcionamento coletivo.

2-Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 1 - Cronograma de atividades em farmácia comunitária

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Realização de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo dos prazos de validade	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de stock	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão e armazenamento de produtos	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Following</i> de atendimento	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de redes sociais	✓	✓	✓	✓	
Manipulados	✓	✓		✓	
Entrega ao domicílio	✓			✓	
Determinação de parâmetros bioquímicos		✓	✓	✓	✓
Conferência de receituário e Faturação			✓	✓	
Devoluções ao armazenista ou laboratório			✓		
Atendimento ao público			✓	✓	✓
Feira de Saúde				✓	
Formações	✓	✓	✓	✓	✓

Primeiramente, comecei por efetuar a receção das encomendas diárias dos diferentes fornecedores, com verificação de prazo de validade, separação de reservas e posterior arrumação dos produtos. O armazenamento de produtos, ocorre de acordo com o sistema de arrumação *kaisen* da farmácia e com o *first expired, first out* (FEFO), tendo atenção em repor os excedentes com menor prazo de validade primeiro. Isto permitiu-me familiarizar com o sistema informático, com a organização da farmácia e conhecer os produtos. Para além disso, aprendi a controlar o stock, através de contagens físicas, e prazos de validade, com a verificação física de que todas as embalagens estão guardadas de acordo com o FEFO. O que me alertou para a importância da gestão de produtos, para prevenir e detetar erros. Todas as tarefas mencionadas até ao momento, decorreram ao longo de todo o período de estágio.

Desde a primeira semana, efetuei *following* ao atendimento, onde acompanhei os atendimentos, esclareci dúvidas que me surgiram, apontei o que faria diferente e outras sugestões para posterior discussão em equipa. O que contribuiu imenso para a minha aprendizagem sobre aconselhamento farmacêutico e para melhor compreensão do sistema informático. E ainda, aprendi como realizar e regularizar devoluções aos fornecedores.

No primeiro dia, aprendi a fazer a encomenda diária tendo em conta os stocks mínimos e máximos definidos, e posteriormente, aprendi a realizar encomendas instantâneas, durante o atendimento. Ao longo do período de estágio, também contribuí na

gestão das redes sociais, desde pesquisa bibliográfica, na sugestão de temas e na realização de *posts* promocionais. E, assisti a entregas domiciliárias, sensibilizando-me assim, para a importância deste serviço farmacêutico em pessoas que não conseguem deslocar-se à farmácia, mas necessitam de aconselhamento e apoio com os seus medicamentos.

Auxiliei na preparação e cálculo de preço de manipulados, como por exemplo: cápsulas de gabapentina para uso veterinário; gel de hidroquinona a 4%, tretinoína a 0,05% e hidrocortisona a 1%; solução alcoólica de ácido bórico em saturação.

Realizei a determinação de parâmetros bioquímicos, como a determinação da glicose, colesterol e triglicérides no sangue e medição da pressão arterial. Com posterior análise crítica dos resultados obtidos junto do doente. E ainda, efetuei essas determinações numa feira de saúde no âmbito do Dia da Saúde, na qual a farmácia participou, o que me permitiu obter mais prática.

A partir do mês de março, comecei o atendimento autónomo, após algumas semanas de atendimento com supervisão. Neste, realizei a indicação farmacêutica de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e o aconselhamento na área da dermocosmética, higiene e puericultura. Dispensei ainda medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), tendo o cuidado de promover o uso racional do medicamento e fornecer toda a informação necessária. E efetuei a dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, de acordo com as regras de dispensa descritas no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.¹

Deste modo, contactei com os diferentes tipos de receita médica, que segundo a Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, são a receita eletrónica desmaterializada (ou receita sem papel), receita eletrónica materializada e receita manual.² Nesta última, é necessário verificar se cumprem com os requisitos da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, para aceitarem a comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS).² Esta verificação, volta a ser feita no final do mês e é impressa a documentação necessária. As receitas comparticipadas pelo SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas, para verificarem as receitas e reembolsarem o valor das comparticipações. As receitas comparticipadas por outros organismos, são encaminhadas para a Associação Nacional de Farmácias.

E ainda, tive a oportunidade de participar em várias formações sobre Técnicas de venda, sobre um novo produto destinado à cessação tabágica (Dextazin) e sobre as marcas BioActivo, ISDINceutics, Jowaé, Fresenius, Pranarôm, Apivita e Uriage.

Atividade 1 - Uso *off label* da gabapentina em gatos para tratar ansiedade associada a visitas veterinárias

Em março, uma utente que fazia como medicação habitual a gabapentina, questionou sobre o porquê do veterinário aconselhar a administração desta medicação na sua gata. Sendo que a gata não tinha epilepsia ou dor neuropática, e a administração foi recomendada para ser feita apenas meia hora antes das consultas veterinárias.

Como se sabe, a gabapentina está indicada no tratamento de crises parciais de epilepsia e no tratamento da dor neuropática periférica.³ Todavia, o seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, apesar da gabapentina ser estruturalmente semelhante ao neurotransmissor GABA, não se liga aos recetores gabaérgicos e nem intervém na captação ou síntese de GABA. Hoje em dia, considera-se que a gabapentina liga-se a canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central (SNC), e inibe a libertação de neurotransmissores excitatórios.⁴

Assim, para além das indicações descritas no resumo das características do medicamento (RCM), a gabapentina possui outras utilizações não oficiais, os chamados usos *off label*. Por exemplo, é usada em perturbações de humor, ansiedade ou distúrbios do sono, como insônia.⁵ Desta mesma forma, pode ser usada em medicina veterinária para cães e gatos, tendo em conta que, a sedação e ataxia são os efeitos adversos mais prováveis observados em pequenos animais.⁶

Para os animais, a visita ao centro de atendimento médico-veterinário pode ser causadora de *stress*, medo e aflição. Desde a viagem, a novos odores e sons intensificados, objetos estranhos, pessoas novas, animais desconhecidos ou movimentações repentinas, pode gerar comportamentos anormais.⁷ No entanto, estes comportamentos podem dificultar a intervenção da equipa veterinária. Deste modo, com vista a melhorar a experiência tanto para o gato, como para os restantes intervenientes, é frequentemente recomendada a administração de gabapentina antes da visita veterinária. Pois, exerce uma ação ansiolítica e reduz a inquietação e a excitação em gatos.^{8,9}

Visto que, a gata em questão tem por hábito ficar em extremo *stress* quando ocorre a visita ao centro de atendimento médico-veterinário, não colaborando durante a sua examinação, foi recomendada a administração de gabapentina anteriormente à realização da visita. Com o objetivo do bem-estar do animal, contribuir para o seu conforto e para a redução da agitação da gata, e também permitir a sua colaboração durante a examinação, facilitando o trabalho da equipa veterinária.

Tendo em conta que a Farmácia Mendonça é a farmácia mais próxima do Hospital Veterinário Mais Animais e situada numa zona de criação de gado, é comum situações de indicação farmacêutica ou esclarecimento de dúvidas nessa área. Deste modo, é importante o farmacêutico estar preparado e saber como esclarecer questões que possam existir. Muitas vezes necessitam de clarificar usos *off label* de medicamentos, pois estas indicações não se encontram descritas no folheto informativo e os utentes não entendem o porquê de tomarem certa medicação. E esta falta de entendimento do propósito do fármaco, leva a risco de não adesão ao tratamento, por isso o farmacêutico desempenha um papel importantíssimo na explicação dos medicamentos, contribuindo para melhores resultados clínicos.

Em suma, esta atividade desenvolvida no decorrer do atendimento permitiu rapidamente esclarecer a utente, contribuiu para a minha aprendizagem pessoal sobre um uso *off label* deste fármaco e também para o conhecimento geral da farmácia.

Atividade 2 - Colaboração na Preparação Individualizada de Medicação

Foi-me colocado o desafio de colaborar na implementação de um novo serviço prestado na farmácia, a Preparação Individualizada de Medicação (PIM). Para isso, pesquisei no que consistia, as normas, como preparar e como explicar este novo serviço junto dos utentes.

Sabe-se que, a adesão à terapêutica está diretamente associada a melhores resultados clínicos em doenças crônicas.¹⁰ Todavia, muitas vezes está comprometida por fatores intencionais, como, a decisão de interromper ou alterar um regime terapêutico com base na capacidade financeira, nos efeitos adversos, no sabor/cheiro da forma farmacêutica ou na ausência de sintomatologia. Ou por fatores não intencionais, como o esquecimento de tomar a medicação ou de má compreensão da posologia, devido a regimes de medicação complexos.^{11, 12}

Os fatores não intencionais são particularmente comuns na população idosa, uma vez que, têm maior risco de comorbilidades que podem necessitar de regimes terapêuticos complexos e/ou a longo prazo. E também, maior probabilidade de alterações psiquiátricas, de menor capacidade cognitiva e de comunicação, diminuição da memória e da mobilidade, o que pode causar dificuldade em aceder e manusear a medicação.^{11, 12} Os problemas relacionados com medicamentos (PRMs), de acordo com o Terceiro Consenso de Granada, são “situações que causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado ao uso dos medicamentos”. Encontram-se divididos por PRMs de necessidade, efetividade e segurança. A não adesão à terapêutica pode constituir um PRM na categoria de efetividade e segurança.¹³

Relativamente ao farmacêutico, este deve contribuir para garantir o uso correto, seguro e efetivo do medicamento, assim surge o serviço de Preparação Individual da Medicação, contemplado na Portaria n.º 97/2018, com o objetivo de minimizar a adesão não intencional.¹⁴ A PIM, baseia-se na organização das formas farmacêuticas sólidas orais, conforme a posologia prescrita, em caixas dispensadoras (ou alvéolos em fitas ou discos de alvéolos) pelo farmacêutico, com objetivo de ajudar na gestão da medicação do utente.¹⁵

Resumidamente, a PIM consiste na utilização de caixas dispensadoras (ou alvéolos em fitas ou discos de alvéolos), que permitem ao farmacêutico fazer a organização da medicação do utente, com o intuito de auxiliar o utente a gerir melhor a sua medicação. O dispositivo apresenta múltiplos compartimentos com variados processos de selagem, sendo recomendado o uso de caixas descartáveis, que permite evitar a contaminação cruzada e

monitorizar a adesão à terapêutica (no seguimento do serviço solicitar a entrega do dispositivo anterior).¹⁵

Na norma geral da Ordem dos Farmacêuticos (OF) sobre o serviço PIM, é possível encontrar uma listagem de medicamentos que impedidos de fazer parte deste procedimento devido à sua instabilidade. E, para além desses, também estão desaconselhados os medicamentos sensíveis à luz, ou que possuam a menção de "precauções especiais de conservação" na embalagem de origem, ou o alerta para "conservar na embalagem de origem" e medicamentos higroscópicos (como formas dispersíveis, orodispersíveis, sublinguais, bucais, efervescentes, pastilhas e pastilhas moles, liofilizados orais).¹⁵

Para este serviço são necessárias duas pessoas, um farmacêutico responsável pela revisão da informação farmacoterapêutica do doente, recolha de uma declaração de consentimento informado e pela dupla verificação no fim do procedimento; outro farmacêutico ou um técnico que prepara o dispositivo. A farmácia necessita de uma zona, separada da restante medicação, para armazenar e conservar a medicação excedente da PIM, identificada com o nome de cada utente e uma zona específica para a preparação, sendo recomendado usar o laboratório.¹⁵

O serviço destina-se, especialmente a doentes com idade igual superior a 65 anos; com esquema terapêutico complexo; polimedicados; cuja terapêutica é responsabilidade de outra pessoa; com dificuldades na gestão da medicação. Com base nestes critérios, foram identificados utentes que seriam beneficiados por este serviço. E, foi sugerido que experimentassem de forma gratuita por um mês, a fim de que, percebessem as vantagens do serviço e para que se justifique o valor a pagar. Quando o utente recebe a caixa dispensadora pela primeira vez, explica-se o seu funcionamento, a conservação, o prazo de validade e a etiquetagem utilizada. É também pedido ao utente que traga o dispositivo usado quando for levantar o novo, mesmo que ainda tenha medicação.¹⁵

Em suma, durante o meu período de estágio, conseguimos com que alguns utentes usufríssem do serviço. Isto permitiu-me auxiliar na revisão da medicação à procura de PRMs e interações, e na preparação da caixa dispensadora. Esta atividade, contribuiu para que percebesse na prática a importância de tal serviço e o papel fundamental do farmacêutico na sua realização. Também ajudei na divulgação do serviço ao balcão e realizei *posts* informativos para as redes sociais.

No entanto, tivemos algumas objeções à aderência do serviço por parte dos utentes, por considerarem não ter dificuldades em gerir a própria medicação e, portanto, não necessitarem do serviço.

Atividade 3 - Mito ou Verdade: As vitaminas engordam?

A Farmácia Mendonça tem uma presença ativa nas redes sociais para desmistificar questões que surgem frequentemente ao balcão. Após algum tempo, pude verificar que uma dessas questões era, se os suplementos vitamínicos causam aumento de peso. Assim, para uma resposta mais adequada resolvi fazer uma pesquisa para desmistificar esta questão.

As vitaminas são compostos orgânicos essenciais para o ser humano obtidas dos alimentos, uma vez que não são produzidas ou são produzidas em quantidade insuficiente pelo organismo.¹⁶

Normalmente, uma dieta saudável tem o aporte necessário para o normal funcionamento do corpo humano. No entanto, nem todos conseguem manter uma dieta saudável ou o organismo não consegue absorver as vitaminas da dieta adequadamente, o que pode levar a necessidades.^{16, 17} Há doenças que podem desenvolver-se por uma deficiência vitamínica, uma vez que estas em pequenas quantidades regulam ou catalisam reações químicas importantes a nível celular: podem interferir no metabolismo celular, serem antioxidantes ou afetarem a expressão genética. Os sintomas de hipovitaminose podem ser específicos ou inespecíficos, como incapacidade de crescer e perda de apetite.^{17, 18}

Estas necessidades podem ser colmatadas pela administração de suplementos vitamínicos, com vitaminas de origem sintética que na sua forma pura não contêm calorias. Todavia, os suplementos multivitamínicos podem ter na sua composição óleos ou sacarose que contêm algumas calorias, mas não o suficiente para provocar alterações de peso, seria necessário ingerir uma grande quantidade.¹⁹

Sabe-se que, baixos níveis de vitaminas do complexo B, como a tiamina, estão associados a uma diminuição no apetite e a um aumento no gasto energético basal, isto pode ter como consequência a diminuição do peso. Assim sendo, ao restaurar o equilíbrio vitamínico, através da suplementação e dieta saudável, o apetite pode melhorar. Logo, com o aumento do apetite pode estar associado algum aumento do peso que tinha sido perdido.

20, 21

Portanto, para desmistificar esta questão realizei um *post* para as redes sociais da farmácia, com a seguinte conclusão desta pesquisa: “Isto é mito, as vitaminas não interferem diretamente com o aumento de peso, porque não possuem calorias. São recomendadas quando existe uma deficiência vitamínica ou uma alimentação desequilibrada, em algumas situações, associadas a uma diminuição de apetite. Neste caso, quando o défice deixa de existir o apetite volta, podendo ser acompanhado por algum ganho de peso.” Assim, foi possível esclarecer a dúvida para os utentes que nos acompanham nas redes sociais.

Atividade 4 - Realização de Fluxogramas de Indicação Terapêutica para uso interno.

Com o objetivo de perceber o que a farmácia dispunha para determinadas patologias, e assim, entender como proceder em caso de forma padronizada, quais as alternativas a determinados produtos esgotados, e o que confere maior margem de comercialização, realizei Fluxogramas de Indicação Terapêutica para uso interno.

No primeiro mês, para perceber e uniformizar o processo de indicação terapêutica de algumas patologias frequentes, escolhi algumas destas para desenvolver Fluxogramas de Indicação Terapêutica, como: Dermatite Atópica, Diarreia, Obstipação, Hemorroidas, Azia, Herpes e Ansiedade. Os critérios de escolha estavam relacionados com a sazonalidade, a grande frequência de casos, e o que ainda não tinha sido desenvolvido na farmácia.

Para cada uma delas, pesquisei *guidelines*, verifiquei quais os produtos disponíveis na farmácia e li os RCMs destes, procurei motivos de indicação médica, medidas não farmacológicas que poderiam ser recomendadas, e avaliei a vantagem comercial de cada produto para a farmácia. No entanto, este último ponto, por motivos de confidencialidade, não estará exposto neste relatório. Irei destacar aqui apenas a doença hemorroidária, como exemplo de como procedi em todos os fluxogramas.

As hemorroidas são umas “almofadas” na zona final do reto, com o objetivo de auxiliar na continência anal, que são compostas por veias. Devido a um esforço contínuo, pode existir vasodilatação e inflamação, que podem causar tumefações caso exista exteriorização das hemorroidas. Sintomaticamente, a doença hemorroidária é caracterizada por sangramento, comichão, desconforto e dor na zona anal.²³

Em primeiro lugar, pessoas com pelo menos uma das seguintes complicações, realizar encaminhamento médico:²⁴

- sangramento intenso ou prolongado nas fezes;
- dor intensa durante defecação;
- ineficácia de tratamento há mais de uma semana;
- doenças como obesidade, diarreia, trombose da veia porta, cirrose hepática, diverticulite, colite, carcinoma anorretal, pólipos, malformações arteriovenosas, fístula anorretal ou úlceras crônicas.

Posto isto, existem diversas alternativas de produtos de venda livre que o farmacêutico pode indicar para o controlo dos sintomas da crise hemorroidária.

É importante uma higiene adequada da zona com toalhitas húmidas como, Hemofarm Toalhita com extrato de castanheiro-da-índia que diminui a permeabilidade capilar, ou com gel lavante Savaii Perianal, com *hamamelis* que tem propriedades anti-inflamatórias.²⁵⁻²⁷

Seguidamente, para aliviar os sintomas topicamente, existem MNSRM à base de anti-inflamatórios, anestésicos, anti-sépticos ou vasoconstritores.²⁸ Como Faktu, Hemofissural, Procto-Glyvenol, Emoflon ou Proctolog. O Faktu contém o anestésico local cinchocaína e o policresuleno, que tem efeito antisséptico e atua como hemostático, levando à contração dos pequenos vasos sanguíneos.²⁹ Por sua vez, o Hemofissural é constituído por óxido de zinco, um antisséptico com ação protetora da pele, por dióxido de titânio que aumenta a resposta vasoconstritora e pelo anestésico local tetracaína.^{30, 31} O Procto-Glyvenol, também tem um anestésico local, a lidocaína e o tribenosido, um anti-inflamatório que provoca vasoconstrição.^{32, 33} O Proctolog contém ruscogeninas, que têm propriedades vasoconstritoras e anti-inflamatórias, e trimebutina com ação anestésica local.^{34, 35} Já o Emoflon, é constituído por sucralfato que protege a mucosa anal, alivia a inflamação e ajuda na regeneração.³⁶

Além disso, oralmente podem ser úteis Daflon, Flabien ou Dioflav, uma vez que são constituídos por bioflavonoides, que têm efeito anti-inflamatório e contribuem para a redução da permeabilidade capilar.^{23, 28, 37, 38}

Como medidas não farmacológicas podem ser aconselhadas praticar exercício regularmente, aumentar a ingestão de fibras e líquidos para diminuir o esforço durante a defecação e evitar alimentos irritantes (álcool, café, picantes). Melhorar a higiene anal com produtos não irritantes (sem sabão), e limpar suavemente com toalhitas adequadas. Evitar estar na sanita muito tempo. E, em caso de inchaço, usar sacos de gelo e realizar banhos tépidos.^{24, 37}

O Fluxograma de Indicação Terapêutica para as hemorroidas encontra-se no Anexo I. Em suma, fazer esta pesquisa para as diversas doenças permitiu-me conhecer mais sobre elas e sobre os produtos existentes na farmácia. Os Fluxogramas de Indicação Terapêutica têm como principal objetivo permitir a consulta rápida durante o atendimento, para um aconselhamento mais completo e personalizado ao doente, com base nas suas necessidades.

SECCÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

Como parte do estágio curricular, resolvi estagiar em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto) num período de dois meses, maio e junho. O CHUPorto foi criado em 1 de outubro de 2007 e é o resultado da fusão do Hospital Geral de Santo António, do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia, da Maternidade de Júlio Dinis, do Hospital Joaquim Urbano e do Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães. Presentemente, é constituído por quatro polos Hospital Santo António (HSA), Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA).³⁹

Os Serviços Farmacêuticos (SF) dispõem de autonomia técnico-científica, por isso a direção é sempre responsabilidade de um farmacêutico hospitalar, no CHUPorto esta posição está a cargo da Dr.^a Patrocínia Rocha. Estes serviços encontram-se divididos por setores, descritos na Tabela 1, e são assegurados por uma equipa constituída por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais.³⁹

Tabela 2 - Divisão de setores dos SF do CHUPorto

Armazém de Produtos Farmacêuticos	APF
Distribuição Clássica	
Distribuição Individual em Dose Unitária	DIDDU
Unidade de Farmácia de Ambulatório	UFA
Produção de medicamentos não estéreis	PNE
Produção de medicamentos estéreis	PE
Preparação de bolsas de nutrição parentérica	NP
Unidade de Farmácia Oncológica	UFO
Unidade de Ensaio Clínicos	UEC

Mais recentemente, os farmacêuticos dos SF passaram a constituir parte da equipa de Medicina Nuclear. E ainda, os farmacêuticos integram várias comissões interdisciplinares no CHUPorto, em particular a Comissão de Ética para a Saúde (CES), a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), entre outras.³⁹

Os SF são certificados pela norma ISO 9001:2015 e acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems*, quer isto dizer que se regem por um sistema de gestão da qualidade. Assim, têm orientações documentadas, as instruções de trabalho (IT), que explicam os procedimentos a seguir pela equipa e que são atualizadas quando necessário.³⁹

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 3 - Cronograma de atividades de farmácia hospitalar

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
9 a 13 de maio	16 a 20 de maio	23 a 27 de maio	30 de maio a 3 de junho	6 a 10 de junho	13 a 17 de junho	20 a 24 de junho	17 a 30 de junho
Apresentação	UFA	DIDDU	UFO	PNE/PE/NP	APF/UEC	Caso clínico	Relatório

Na primeira semana foram realizadas apresentações pela responsável pelos SF e pelos responsáveis dos diversos setores.

Na segunda semana, em que se iniciou o contato direto com cada unidade, estive na UFA. Pude perceber que a UFA tem como principal objetivo a dispensa gratuita de medicamentos ao doente, ao abrigo de Despachos Legais, para que este realize o tratamento em domicílio, sem necessidade de internamento. A dispensa é feita mediante a apresentação de prescrição médica e a identificação do doente, o farmacêutico verifica o histórico e avalia a adesão à terapêutica. Sendo que a quantidade a dispensar de cada medicamento depende da data da próxima consulta, do valor do medicamento, da patologia, da logística dos SF e legislação específica do medicamento. Durante a dispensa, compete ao farmacêutico informar o doente sobre a posologia, reações adversas, condições de armazenamento do medicamento. Realizam também a validação e preparação de medicamentos para serviço de entrega ao domicílio, mediante pedido por e-mail.

Durante a terceira semana estive na DIDDU, que tem como objetivo a distribuição de medicamentos em dose unitária por doente, na forma farmacêutica e na dosagem corretas. O farmacêutico realiza a validação de prescrições de forma contínua, exclusivamente para doentes internados, tendo em consideração o medicamento prescrito, a sua dose e posologia, as possíveis interações e as deliberações da CFT. Por exemplo, analisam a justificação de prescrições de antibióticos em que pode ser necessário ou não emissão de parecer pela CFT.

Esta validação individual vai gerar mapas que permitem a preparação da medicação a dispensar, em carros destinados aos diferentes serviços. Cada gaveta dos carros transporta a medicação correspondente a cada doente, com a devida identificação e no número correto de doses unitárias.

Isto não acontece com os estupefacientes e hemoderivados, estes são dispensados e preparados pelo farmacêutico, de acordo com o Decreto de lei nº 15/93 de 22 de setembro e o Despacho n.º 10286/2017 de 27 de novembro, respetivamente.⁴⁰

A semana seguinte foi passada na UFO, em que o principal objetivo é validação da prescrição médica de medicamentos citotóxicos (CTX) e a sua manipulação, após dada “luz verde” ao doente através de uma avaliação dos seus parâmetros bioquímicos.

O farmacêutico verifica se o protocolo está adequado ao doente, confirma o ajuste da dose à superfície corporal, a via de administração, perfusão, a solução adequada para diluição e volume final da preparação. A manipulação deve ser realizada em condições assépticas controladas, com uso de equipamentos de proteção individual (EPIs, como luvas estéreis, touca, máscara FFP3, protetores de calçado, bata estéril impermeável), material descartável e esterilizado, e em câmara de fluxo laminar vertical em pressão negativa, para proteger o ambiente e o operador. Todos os passos críticos estão sujeitos a dupla verificação.

Posteriormente, estive na farmacotecnia que é composta por PNE/PE/NP e tem como objetivo a produção de medicamentos para responder a necessidades de doentes. Na PNE o farmacêutico valida os pedidos de preparação de medicamentos manipulados e emite ordens de preparação. Se for uma nova requisição faz uma revisão bibliográfica, desenvolve uma formulação e procede à sua realização e ensaios. Nesta unidade também se realizam fracionamento de medicamentos.

Na PE/NP produzem-se medicamentos estéreis e bolsas de nutrição parentérica de acordo com as necessidades individuais. A produção é semelhante à UFO, no entanto é feita em salas com pressão positiva e em câmara de fluxo laminar vertical garantindo a esterilidade da preparação. O farmacêutico realiza a técnica laboratorial e ainda valida o processo, fazendo sempre dupla verificação.

Na UEC, o farmacêutico é responsável pelo Circuito do Medicamento Experimental. Para decorrer um ensaio clínico (EC), é necessário que o promotor realize uma visita de qualificação à unidade, e após aprovação é necessário treinar a equipa de investigação através de uma visita de início. Periodicamente, o monitor faz visitas de monitorização para verificar se o estudo está a ser realizado segundo o protocolo e as BPC. Tive a oportunidade de fazer uma formação online de ICH Good Clinical Practice E6 (R2) (Anexo II).

No APF, a gestão é importante para todo o funcionamento dos SF. Quando os *kanbans* atingem o ponto de encomenda o farmacêutico regista esses produtos numa lista comum com o Serviço de Aprovisionamento para a sua aquisição, há receção de encomendas, garantindo a conservação adequada dos medicamentos. Caso seja necessário, realizam e pedem empréstimos de medicamentos a outros hospitais.

As duas últimas semanas decorreram em regime remoto para realização de um Caso Clínico (Atividade 3) e do relatório de estágio.

Atividade 1 - Suspensão bucal com nistatina a 100000 UI/mL e lidocaína a 2%

Na unidade de produção de manipulados não estéreis, fui desafiada a desenvolver uma formulação para responder a necessidade de um doente oncológico com úlceras na mucosa oral. Tendo que evitar a utilização de metilcelulose na formulação, pois pode levar a problemas de viscosidade na presença de eletrólitos.

Os doentes oncológicos, a realizar quimiorradioterapia, descrevem frequentemente xerostomia e mucosite oral.⁴¹ A mucosite oral é consequência do dano causado nas células endoteliais pelos agentes citotóxicos. Esta inflamação no revestimento do interior do trato digestivo superior origina eritema, edema, atrofia e ulceração.⁴² Consequentemente, a dor e o desconforto podem causar resistência à ingestão de alimentos ou líquidos. Já a xerostomia, deve-se pela exposição à radiação das glândulas salivares maiores, ou por algumas quimioterapias que alteram quantitativamente e qualitativamente o fluxo salivar.^{41, 43} A hipofunção das glândulas salivares aumenta o risco de desenvolvimento de cáries dentárias e mucosite oral. Neste caso, a xerostomia exacerbou a mucosite devido à perda das funções antimicrobianas realizadas pela saliva e de promoção de cicatrização.⁴¹

A principal terapia para mucosite é a terapia de suporte para xerostomia, dor, inflamação e infeções, promovendo a cicatrização das úlceras.⁴⁴ Assim, a aplicação tópica de suspensões ou soluções viscosas que lubrificam a mucosa oral contribui para a hidratação e diminuição dos sintomas, para além de permitirem incorporar substâncias ativas e favorecerem o contato destas com toda a mucosa oral lesada por um maior período de tempo.⁴⁵ Em relação às substâncias ativas, o uso combinado de nistatina e lidocaína pode ser utilizado, para a *Candida albicans*, principal agente de infeção, e para a dor, respetivamente.

^{44, 46}

A nistatina está indicada para tratamento candidíase cutânea e orofaríngea, uma vez que é um antifúngico com atividade fungicida e fungistática de amplo espectro contra fungos e leveduras. Na cavidade bucal é normalmente usada numa concentração de 100000 UI/mL.⁴⁷ Segundo a monografia na Farmacopeia Portuguesa 9 (FP9), é um pó amarelado, higroscópico, sendo praticamente insolúvel em água.⁴⁸ Dado que, a sua solubilidade em água é de 360 mg/L (a 24°C), isto é, aproximadamente 2778 mL de solvente é necessário para um grama de substância, o que de acordo com o Formulário Galénico Português (FGP), é muito pouco solúvel.^{49, 50} Assim sendo, a forma farmacêutica será uma suspensão bucal, uma suspensão destinada a ser aplicada na cavidade bucal.⁵⁰

O cloridrato de lidocaína, é um anestésico tópico com rápido início de ação para alívio sintomático da dor, a nível bucal é usada na concentração de 20 mg/mL ⁵¹ De acordo com a monografia na FP9, é um pó cristalino branco e muito solúvel na água. ^{52, 53}

As suspensões devem reconstituir-se facilmente e não depositar rapidamente, para isso adiciona-se um agente suspensor, como a metilcelulose ou a carboximetilcelulose, que também favorecem o contato das substâncias ativas com a mucosa promovendo uma viscosidade semelhante à saliva. Com o objetivo de facilitar a dispersão das substâncias ativas na fase dispersante, adiciona-se agentes molhantes como o sorbitol, glicerina ou gomas. Sendo de aplicação bucal, eletrólitos podem ser úteis para tamponar e promover a mineralização dentária como sódio, cálcio, fosfato e flúor. E ainda, devido à presença de água são necessários conservantes como parabenos ou glicerina, e a fim de obter um paladar mais agradável podem ser adicionados aromatizantes ou sorbitol. ⁵⁴⁻⁵⁹

Em relação ao problema observado na formulação com metilcelulose, sabe-se que os eletrólitos têm efeitos na transição solução-gel de soluções de metilcelulose, uma vez que podem aumentar ou diminuir a solubilidade das proteínas em água. De acordo com a série de Hofmeister, os íons fortemente hidratados tendem a causar o efeito de *salt-out*, aumentam a hidrofobicidade do soluto na água (estabilizam). Ou, podem ser pouco hidratados e tendem a causar o efeito de *salt-in*, aumentam a solubilidade de um soluto apolar (destabilizam). Assim, podem favorecer ou desfavorecer o ponto de gel. ^{60, 61} Com a carboximetilcelulose sódica, esse problema não foi observado porque os catiões interagem com os grupos carboxilo, que são aniônicos, o que diminui a interação destes grupos com moléculas de água. ⁶²

Assim, tendo em conta tudo o que anteriormente foi exposto, apresentei uma sugestão de formulação qualitativa e quantitativa, com técnica de preparação detalhada no Anexo III. Esta atividade permitiu-me colocar em prática conhecimentos de farmacotécnica obtidos ao longo do MICF e perceber a importância do farmacêutico nesta área em farmácia hospitalar. Apenas o farmacêutico tem conhecimento adquirido para resolução rápida de necessidades que surgem, e desenvolver formulações com qualidade e segurança.

Atividade 2 – Uso diário de ivermectina na Sarna crostosa

Na semana que estive na DIDDU, surgiu uma validação de prescrição em que foi necessário pesquisar evidência científica para garantir a racionalidade do tratamento farmacológico. O doente foi diagnosticado com sarna norueguesa em março de 2022 e foi prescrita 9 mg de ivermectina, duas tomas intervaladas por sete dias (o normal na sarna clássica). No entanto, em maio o dermatologista prescreveu 9 mg de ivermectina durante sete dias.

A sarna crostosa (anteriormente também conhecida por sarna norueguesa), consiste numa variante agravada da sarna convencional. É uma infecção cutânea extremamente contagiosa e manifesta-se através de placas hiperqueratósicas generalizadas com crostas e escamas. Estas lesões são causadas pelo agente infeccioso, o ácaro *Sarcoptes scabiei var hominis*, que vive na pele, em túneis escavados no estrato córneo onde as fêmeas eclodem os ovos que evoluem para ácaros adultos (figura 1). Para além disso, as lesões também são causadas pela resposta inflamatória à presença dos ácaros, à sua saliva e excrementos.⁶³

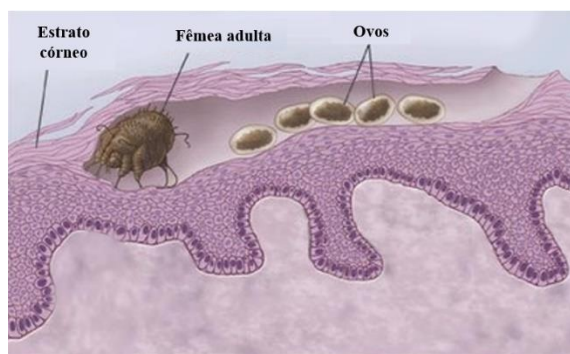


Figura 1- *Sarcoptes scabiei var hominis*, Adaptado de Currie et al., 2010

A sarna crostosa ocorre quando sistema imunológico não consegue controlar a replicação do ácaro e existe desenvolvimento de uma hiperinfecção, o que normalmente acontece em indivíduos imunocomprometidos e debilitados.^{63, 64}

Para tratamento da sarna crostosa, as *guidelines* recomendam a combinação de terapia tópica com terapia oral. Um escabicida tópico, como o creme de permetrina 5% ou a loção de benzoato de benzila 25%, aplicações repetidas durante sete dias, e posterior aplicação duas vezes por semana até a cura. Devido às crostas espessas fármacos tópicos podem ter dificuldade em penetrar, sendo necessário aplicação repetida e limpeza.⁶⁵

Em associação com o uso *off label* da ivermectina, administrada oralmente. Esta não tem indicação para a sarna, no entanto, tem demonstrada eficácia clínica.^{63, 66} A ivermectina tem afinidade para canais iónicos de cloreto controlados por glutamato dos invertebrados, causando abertura permanente destes e hiperpolarização das células, o que resulta em paralisia e morte do parasita.⁶³

No tratamento da sarna crostosa, é recomendada a toma única de 200 µg/kg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, casos mais graves podem de necessitar de tratamento adicional nos dias 22 e 29.⁶⁷

Todavia, no caso do doente foi prescrita ivermectina diária por sete dias, assim como no *case report* Wang et al., 2019. Neste foi igualmente prescrita ivermectina (200 µg/kg) diária por sete dias, após insucesso no tratamento intervalado por uma semana, que demonstrou ser bem-sucedida na resolução das lesões crostosas e sem aparecimento de recorrências. E ainda, foi atestado que não existiu comprometimento da função hepática, todos os valores permaneceram dentro dos limites normais.⁶⁸

Em suma, a prescrição médica é baseada em evidência científica que demonstra eficácia e segurança do medicamento, podendo assim ser validada pelo farmacêutico. Pude verificar que, a validação é uma barreira de segurança para prevenir problemas relacionados com medicamentos, garantindo a racionalidade do tratamento farmacológico escolhido.

Atividade 3 – Caso clínico de neoplasia maligna do pulmão

Para conclusão do estágio, os SF propuseram o desenvolvimento em grupo de um caso clínico real de neoplasia maligna do pulmão. Em que era pedido para argumentar cientificamente a escolha do tratamento, fazer enquadramento do Programa de Acesso Precoce disponível, e verificar a toxicidade e interações associadas ao fármaco.

O doente idoso, com histórico prévio de outra neoplasia maligna, foi diagnosticado com Adenocarcinoma do Pulmão, do lobo superior direito, estadio cT3N3M1c, com metastização óssea difusa. Os cancros de pulmão são geralmente divididos em cancro de pulmão de pequenas células (SCLC) e cancro de pulmão de não pequenas células (NSCLC).^[69] O último, está subdividido em adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes, diferenciados histologicamente. Seguido o diagnóstico, deve ser averiguado o estadiamento da doença para avaliar as opções de tratamento, morbilidade e sobrevida. No NSCLC normalmente é feito através do sistema de classificação TNM, que se baseia em três critérios. Na tabela 4 é possível observar o significado do estadio do doente.^{69, 70}

Tabela 4- Estadiamento do Adenocarcinoma diagnosticado

Tumor	T3	Ou mede 5 - 7 cm. Ou há mais que um tumor no mesmo lobo do pulmão. Ou o cancro cresceu em uma ou mais dessas estruturas: na parede torácica, no nervo frênico, no pericárdio.	Estágio IVB
Nódulo	N3	Envolvimento de nódulos linfáticos ou no lado oposto onde o tumor se originou, ou acima da clavícula ou topo do pulmão.	Qualquer T, qualquer N, M1c
Metástase	M1c	Múltiplas metástases extratorácicas, ou seja, há mais de uma zona tumoral em um ou vários órgãos, como fígado, cérebro e ossos.	

O adenocarcinoma inicia-se nas glândulas produtoras de muco, e habitualmente ocorre em uma localização periférica do pulmão.⁷¹ Pode classificar-se em hiperplasia adenomatosa atípica (AAH), que evolui para adenocarcinoma *in situ* (AIS), adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA) e, por fim, para adenocarcinoma invasivo. Estes, causam tosse e dispneia, também podem comprimir ou invadir estruturas torácicas causando disfagia, rouquidão e edema facial.^{71, 72}

O risco de desenvolver cancro do pulmão está associado a: fumadores; exposição ambiental ao fumo passivo; exposição ocupacional ao amianto, radão, arsênio, crómio, níquel; exposição à radiação ionizante e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; histórico familiar de cancro de pulmão.⁷⁰

Acredita-se que, a exposição contínua do epitélio das vias aéreas a estas substâncias cancerígenas, leva à formação de mutações genéticas nestas células. Estas mutações nos genes que estimulam o crescimento celular e nos genes supressores de tumores, vão afetar a síntese proteica causando vantagens de crescimento e/ou sobrevivência.^{70, 73}

No adenocarcinoma, sabe-se que as mutações mais comuns são nos genes BRAF, HER2, PIK3CA, MEK1, AKT1 e NRAS, e que os rearranjos genéticos mais comuns são ALK, RET e ROS1, a fusão NTRK1 e a amplificação MET.⁷⁴ O doente apresentou positivo para a mutação *skipping* do exão 14 do MET, este é o gene que codifica para um recetor transmembranar de tirosina quinase. A presença da mutação *skipping* do exão 14 do MET, leva a um recetor mais estável e a uma sinalização contínua, que causa a ativação anormal das vias de sinalização MAPK/RAS, PI3K/AKT e STAT. Estas vias, inibem a apoptose estimulam a proliferação descontrolada de células mutadas, colaborando assim para invasão tumoral e a metástase.⁷⁵⁻⁷⁷ Além das mutações, nos tumores há expressão do ligando de morte programada 1, PD-L1, que inibe a morte celular mediada por células T, levando a imunossupressão e favorecendo a progressão tumoral.⁷⁸

Estas mutações do tumor e níveis de proteínas específicas presentes no tumor, funcionam como biomarcadores para escolha de uma terapia dirigida. A terapia dirigida tem a vantagem de destruir seletivamente as células cancerígenas, preservando as células saudáveis, sendo assim a opção primária no tratamento.⁷⁹ Ao contrário da quimioterapia, em que existe destruição de ambas as células e inúmeros efeitos adversos graves descritos.⁸⁰

Assim, tendo em conta a idade avançada, um ECOG de 1, e todos os dados anteriormente descritos, optaram por uma terapia dirigida para a mutação *skipping* do exão 14 do MET, que de acordo com a *guideline* poderia ser tepotinib ou capmatinib.⁸¹ No entanto, até à data da realização deste caso clínico, apenas o tepotinib está no Programa de Acesso Precoce (PAP).⁸² O PAP, sujeito a pedido de autorização de utilização excecional (AUE), permite o acesso a medicamentos inovadores e sem custos para o SNS.⁸³

Para além disso, o tepotinib tem a posologia de dois comprimidos de 225 mg uma vez ao dia, enquanto o capmatinib são dois comprimidos de 200 mg duas vezes ao dia.^{84, 85} Assim sendo, devido à maior facilidade da toma do tepotinib, há maior adesão à terapia.

Contudo, tem hepatotoxicidade por levar a aumentos nos níveis de transaminases. E ainda, apresenta como efeitos adversos, náuseas, diarreia, vômitos, doença pulmonar intersticial, edema, aumento da creatinina e prolongamento do intervalo QT. Sendo que, a probabilidade de ocorrência destes aumenta com a idade. E quando ocorrem, é necessário fazer redução da dose ou fazer descontinuação permanente ou temporária.⁸⁴

Para além disso, o medicamento apresenta diversas interações medicamentosas. Neste caso, a mais provável seria com a rosuvastatina porque o doente tem dislipidemia, no entanto, não foi dada mais informação.⁸⁴ Assim, é necessário monitorizar as reações adversas.

A resolução deste caso clínico foi em grupo e a apresentação realizada para os SF encontra-se no Anexo IV. Permitiu perceber a importância do farmacêutico nas decisões clínicas.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento em Farmácia Comunitária

TEMA 1 - Febre pediátrica, medidas farmacológicas e não farmacológicas

A febre é uma situação habitual em crianças, sendo uns dos problemas mais comuns em farmácias comunitárias, onde o farmacêutico tem um papel fundamental no aconselhamento e na informação dos pais. Muitos dos pais chegam à farmácia já com prescrição do pediatra, mas o farmacêutico é importante no esclarecimento de dúvidas e na explicação de medidas não farmacológicas. Para além disso, a farmácia é muitas vezes o primeiro sítio em que os pais pedem ajuda, e cabe ao farmacêutico aconselhar o que é mais indicado à situação e acalmar os pais quanto a preocupações que possam surgir.

O estado febril não é uma doença por si só, mas é sintoma comum de doença e funciona como um mecanismo de defesa a infeções, sendo a maioria infeções virais autolimitadas. No entanto, frequentemente origina medo e ansiedade aos pais, devido aos seus sintomas e as suas possíveis complicações.^{86, 87}

Simultaneamente, percebe-se que os profissionais de saúde têm diferentes abordagens no tratamento da febre. Alguns defendem que deve ser realizado um tratamento ativo da febre, devido aos possíveis efeitos adversos graves, sem ter em conta o estado geral em que se encontra a criança. Isto contribui para agravar o medo dos pais, e o uso de antipiréticos em esquemas posológicos complexos.⁸⁸

Para além disso, durante o meu primeiro mês de estágio, em janeiro, a prevenção da febre como reação adversa das crianças à vacina contra à COVID-19, era uma das questões mais frequentes dos utentes nas farmácias. O que demonstra o papel manifestamente importante do farmacêutico na contribuição para a informação da população e na promoção da literacia em saúde.

Posto isto, é necessário a atualização constante do farmacêutico para ampliação dos seus conhecimentos, para aconselhar, promover o uso correto de medicamentos e esclarecer os utentes em relação às suas dúvidas. Assim este Projeto será para perceber e esclarecer à equipa questões como: Qual a abordagem mais correta para controlar a febre? Uma terapia farmacológica combinada deve ser a primeira abordagem? Em que situações um farmacêutico deve fazer encaminhamento médico? Quais são as dúvidas mais frequentes dos pais?

1.1 Temperatura corporal

Os seres humanos são endotérmicos, mesmo quando a temperatura do meio externo varia, mantêm a temperatura interna consistente. Isto deve-se à capacidade de termorregulação, controlada pelo hipotálamo, no cérebro.⁸⁶ Ao longo do corpo humano, existem neurónios sensitivos que percecionam mudanças de temperatura interna e transmitem a informação ao hipotálamo. Neste, o núcleo pré-ótico, vai transmitir sinais eferentes aos órgãos efetores térmicos para respostas termorregulatórias.⁸⁹

Exemplificando, caso a temperatura ambiente aumente o suficiente para elevar a temperatura interna, ou o corpo gerar calor durante exercício físico intenso, os sinais eferentes serão para sudorese e vasodilatação. A produção de suor pelas glândulas sudoríparas, permite a dissipação do calor pela evaporação do suor e a vasodilatação permite ao sangue perder calor perto da superfície corporal. No entanto, a exposição ao frio leva a tremores, que são contrações involuntárias dos músculos esqueléticos para gerar calor, e a vasoconstrição, que permite a retenção de calor. Assim como a elevação dos folículos pilosos do corpo, com objetivo de reter o calor corporal.⁸⁶

Este mecanismo de termorregulação, permite a manutenção da temperatura central corporal num intervalo de próximo de 37 °C, o que possibilita a normal função celular. Caso exista uma falha (por distúrbios neurológicos) ou uma exposição a temperaturas extremas que sobrecarreguem o mecanismo, pode ocorrer hipertermia (temperatura central > 40,5 °C) ou hipotermia (temperatura central < 35,0 °C), que podem causar isquemia e falência de vários órgãos.^{90, 86}

No corpo humano, a temperatura normal pode variar de pessoa para pessoa e dentro da própria pessoa, sendo influenciada por vários fatores. Como a hora do dia, uma vez que a temperatura se encontra mais baixa no início do dia e mais elevada ao final do dia.⁸⁹⁻⁹² O nível de atividade também influencia, visto que o exercício físico intenso provoca o aumento da temperatura corporal.⁹³ A idade, uma vez que recém-nascidos têm valores normais de temperatura mais elevados (37.5–37.7°C) que vão diminuindo à medida que crescem.⁹⁴ O local de medição, pois diferentes zonas do corpo têm diferentes valores de temperatura.⁹⁵

Esta variação dificulta a definição de um limite superior universal da temperatura normal. Assim, a febre pode ser definida como, uma elevação termorregulada da temperatura corporal superior à normal variação diária. Contudo, em termos clínicos, é geralmente definida como a temperatura central igual ou superior a 38 °C.⁹⁶

1.2 Medição de temperatura

Como a temperatura corporal depende do local de medição, em termos clínicos, considera-se febre quando a temperatura retal é maior ou igual a 38 °C, a temperatura axilar ou temperatura oral são superiores ou iguais a 37,5 °C, a temperatura timpânica ou temperatura da artéria temporal são superiores ou iguais a 37,7 °C.⁹²

A medição da temperatura retal é mais precisa, pois é representativa da temperatura central, uma vez que esta zona não é afetada pela temperatura no exterior.^{90,97} E ainda, pode ser realizada em todas as idades, até em recém-nascidos. É necessário assegurar-se que a ponta do termómetro está limpa, lubrificar um pouco e inserir sem forçar além de qualquer resistência.⁹⁸

No entanto, mesmo a temperatura retal, nem sempre representa com precisão da temperatura central, visto que varia muito lentamente em relação às mudanças da temperatura central.^{90,97} Pois, a temperatura retal continua elevada mesmo depois que a temperatura central do doente começou a diminuir e vice-versa.⁹⁹

Por outro lado, os termómetros orais, de membrana timpânica e axilares estão expostos à temperatura do ar ambiente e por isso têm menor precisão.⁹⁰ A medição da temperatura axilar é simples de realizar, e pode ser feita a partir dos 3 meses de vida, basta segurar o braço da criança no lugar e garantir que toca a pele e não a roupa.⁹⁸

Já medição da temperatura oral, é mais fácil de realizar em crianças maiores de 4 anos, uma vez que necessitam garantir que a ponta do termómetro está limpa, colocar debaixo da língua, em direção à parte posterior da boca e manter os lábios fechados.⁹⁸ Pois, é facilmente condicionada pela respiração bucal e até pela ingestão recente de alimentos ou bebidas.⁹⁹

A medição da temperatura timpânica, pode ser feita em bebés com mais de 6 meses, visto que em bebés mais pequenos é mais difícil, devido ao canal auditivo muito pequeno. Deve colocar-se corretamente, assegurando que o canal auditivo está limpo.⁹⁸

A medição da temperatura da artéria temporal é bastante prática, é apenas necessário passar o termómetro suavemente na testa limpa e seca, garantindo que a criança fica imóvel.⁹⁸ A precisão pode ser afetada por correntes de ar, luz solar direta ou uma fonte de calor, uma vez que a medição é feita por sensor de infravermelhos.^{100,101}

Apesar de pouco comum, existem ainda termómetros com tira reagente que apesar de práticos são pouco precisos.⁹⁰

1.3 – Fisiopatologia da febre

A febre é uma resposta fisiológica a uma causa infecciosa ou não infecciosa, como autoimune, inflamatória ou “processo maligno”. Geralmente, em crianças deve-se a infecções virais autolimitadas, e pouco frequentemente devido a doenças bacterianas graves como pneumonia, septicemia, meningite. Além disso, pode ter consequências preocupantes como alucinações, convulsões e desidratação.⁹² A associação destes fatores, levou a que se originasse medo e ansiedade em relação à febre.¹⁰²

Como anteriormente referido, a temperatura corporal é regulada pelo hipotálamo, na região do núcleo pré-ótico, que funciona como um termóstato. Ou seja, mantém a temperatura corporal média em torno de um ponto definido (*set point*), que é modulado por neurónios sensíveis à temperatura. Opostamente, a febre de hipertermia (por exemplo, causada por uma insolação) compreende a elevação da temperatura do corpo enquanto o *set point* permanece a temperatura normal.¹⁰³

A febre está presente quando existe uma resposta imunitária com libertação de citocinas pirogénicas, como interleucina-1b (IL-1b), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6), ou quando pirogénios exógenos, como componentes de superfície microbiana, induzem a síntese de prostaglandina E2 (PGE2) em células endoteliais na periferia e no cérebro. O ácido araquidónico, libertado dos lipídios da membrana celular pela fosfolipase, é metabolizado por duas isoformas da cicloxigenase (COX), COX-1 e COX-2, a PGE2. Sabe-se que a COX-2 é a principal produtora de PGE2, que se liga aos recetores E-prostanóides do núcleo pré-ótico, o que vai levar a uma elevação no *set point*. Deste modo, como ilustrado na figura 2, o corpo adota comportamentos que favorecem a produção e retenção de calor para atingir a temperatura necessária.^{102, 103}

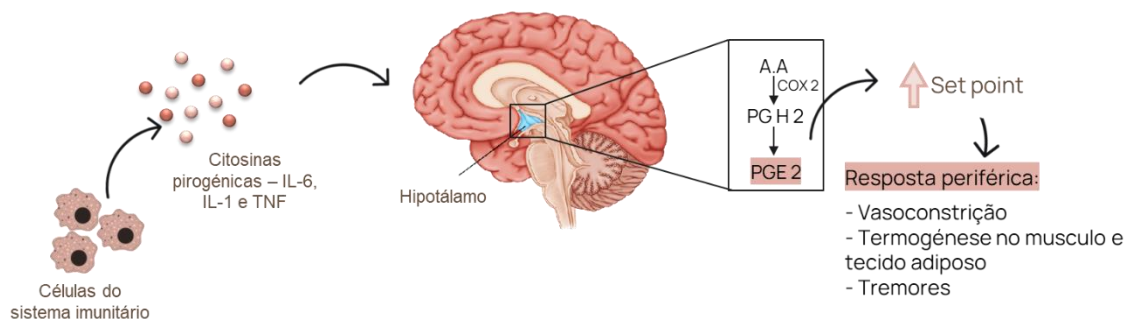


Figura 2-Fisiopatologia da febre

1.4 – Febre como mecanismo de defesa

A febre melhora a função imunológica de células *natural killer*, células dendríticas, células T auxiliares e células produtoras de anticorpos; promove a motilidade, a fagocitose e a produção de espécies reativas de oxigênio por neutrófilos e monócitos; estimula a produção de interferão, que têm atividades antivirais; e induz a produção de proteínas de choque térmico, levando à indução a jusante da resposta imune do hospedeiro.^{103, 105, 106}

Para além disso, inibe crescimento de alguns agentes microbianos, uma vez que a maioria dos agentes microbianos que causam infeções, crescem à temperatura corporal normal e, portanto, infetam com maior sucesso hospedeiros não febris.^{103, 105, 106}

A febre não é uma doença, mas pode ser considerada um sinal de que o sistema imunológico se encontra a combater uma doença ou infeção, por isso é importante identificar e tratar a causa. Assim sendo, o farmacêutico deve reconhecer e alertar para sintomas que possam significar um processo infeccioso grave, justificando urgência médica.¹⁰⁷

Para facilitar esse processo existem diversos protocolos, nomeadamente, o sistema de semáforos para a identificação de doença grave em crianças com febre. De acordo com sintomas apresentados pela criança, esta é avaliada para o risco de doença grave, em que verde é baixo risco, amarelo é risco moderado e vermelho é elevado risco. A avaliação é realizada de acordo com: cor da pele, lábios ou língua; atividade; respiração; circulação e hidratação; outros.¹⁰⁷

De forma simplificada, um bebê menor que 3 meses de idade e com temperatura igual ou superior a 38°C será de alto risco e por isso os pais devem dirigir-se à emergência hospitalar mais próxima. Um bebé maior que 3 meses será de risco moderado e assim sendo o mais indicado será procurar ajuda médica. A partir dos 6 meses de idade, a intensidade da temperatura não se correlaciona com a gravidade, assim há que estar atento a sinais como vómitos, diarreia, desidratação, dor de cabeça, erupção cutânea, dificuldades respiratórias, sonolência, convulsões, rigidez no pescoço e ausência de melhoria após 48 horas, que são sinais indicativos de encaminhamento médico.¹⁰⁷

Caso contrário, é possível controlar a febre em casa, com medidas não farmacológicas. Sendo que esta é um processo fisiológico de defesa e não perigosa, o tratamento antipirético deve destinar-se para crianças desconfortáveis com o objetivo de melhorar o seu bem-estar e não atingir a normotermia.

1.5 - Gestão da febre

1.5.1 - Medidas não farmacológicas

Para a gestão da febre as medidas não farmacológicas são a primeira opção:

- Deve-se dar líquidos com frequência, uma vez que a hidratação é importante para manter o volume do fluido intravascular circulante e para ajudar nos processos de condução que arrefecem o corpo. Quando líquidos frios são ingeridos, o calor é libertado no fluido e excretado para o exterior do corpo pelo suor ou urina.^{86, 108}
- Sem demasiada insistência, alimentar a criança, pois durante a febre há aumento do uso de proteínas e gorduras como fonte de energia.^{103, 108}
- Manter a criança com roupa adequada conforme tenha calor ou frio, sem provocar o sobreaquecimento e num ambiente ameno (20 a 22°C). Para permitir a libertação de calor pela radiação deste da superfície corporal para o ar circundante.^{86, 108}
- Não arrefecer a criança através de banhos frios, banhos de esponjas ou ventoinhas para baixar a temperatura, pois o arrefecimento do exterior é transmitido ao cérebro, e esse aumenta ainda mais a temperatura no sentido de contrariar o arrefecimento exterior.^{86, 108}
- Pode colocar-se *patches* frios, que vão ajudar no conforto da criança. Para além disso, permitem a condução do calor que é transferido por contato direto com um objeto mais frio.⁸⁶

Se a criança estiver confortável, os antipiréticos não são necessários, bastando aplicar estas medidas. Contudo geralmente acima de 38,5 °C existe desconforto, e nas crianças com desconforto podem ser administrados antipiréticos. A criança está desconfortável quando se encontra irritada ou apática, está sonolenta ou não consegue dormir, ou chora.^{86, 108}

1.5.2 - Medidas farmacológicas

Como anteriormente referido, a febre é desencadeada pela indução da síntese de prostaglandinas. Para isso, os fosfolípidos das membranas celulares são transformados pelas fosfolipases em ácido araquidónico que é oxidado para formar a prostaglandina G2 (PGG2) pela cicloxigenase, seguidamente, a peroxidase (POX) reduz a PGG2 a prostaglandina H2 (PGH2). A PGH2 irá originar as diferentes prostaglandinas, incluindo a prostaglandina E2, que origina o aumento do *set point*. Os antipiréticos atuam inibindo a síntese de prostaglandina E2, consequentemente levando à diminuição do *set point*, logo da febre.¹⁰⁹

- **Paracetamol** (Acetaminofeno)

O paracetamol é um analgésico e antipirético, sendo a primeira opção no tratamento farmacológico. A síntese das prostaglandinas depende da prostaglandina H₂ sintetase, que tem dois sítios ativos: um sítio COX e um sítio POX. A COX encontra-se num canal hidrofóbico no núcleo da enzima e a POX num local ativo contendo heme na superfície da proteína, a COX depende de estar na forma oxidada pela POX para atuar. O paracetamol, sendo um fenol vai atuar como um co-substrato redutor na POX, diminuindo a sua disponibilidade para a COX, logo diminuindo a sua ação.¹¹⁰ Esta inibição da atividade enzimática COX acontece a nível central, num ambiente com baixo nível de peróxidos. Os tecidos periféricos inflamados encontram-se repletos de leucócitos, que originam peróxidos, a presença destes leva à inibição do paracetamol, limitando o seu efeito na inflamação.¹¹¹

Para crianças, está disponível no mercado na forma farmacêutica de xarope e supositórios. No xarope, a posologia relaciona-se com a idade e o peso corporal do doente, sendo a dose única habitual 10 – 20 mg/kg e a dose máxima diária de 60 mg/kg. Desde que esta não seja ultrapassada, pode ser administrado em intervalos de 6 - 8 horas, até 3 a 4 vezes por dia. Na tabela 5, encontra-se um esquema posológico com dose exemplificativa de 15 mg/kg, para consulta.¹¹²

Tabela 5- Esquema posológico com dose exemplificativa de 15 mg/kg¹¹²

Peso (kg)	Quantidade de xarope	Peso (kg)	Quantidade de xarope	Peso (kg)	Quantidade de xarope
3	1 mL (40 mg)	8	3 mL (120 mg)	16 a 18	6-6,75 mL (240-270 mg)
4	1,5 mL (60 mg)	9	3,25 mL (130 mg)	19 a 21	7-7,75 mL (280-310 mg)
5	1,75 mL (70 mg)	10	3,75 mL (150 mg)	22 a 25	8,25-9,25 mL (330-370 mg)
6	2,25 mL (90 mg)	11 a 12	4-4,5 mL (160-180 mg)	26 a 29	9,75-10,75 mL (390-430 mg)
7	2,5 mL (100 mg)	13 a 15	4,75-5,5 mL (190-220 mg)	30 a 32	11,25-12 mL (450-480 mg)

Para crianças existem ainda supositórios, nas doses de 75 mg, 125 mg (para crianças com menos de 11 kg ou menos de 2 anos) e 250 mg (a partir dos 12 kg). Existem ainda dosagens superiores, assim como outras formas farmacêuticas, no entanto normalmente reservam-se a adolescentes e adultos.

O paracetamol tem um bom perfil de segurança em crianças e é preferencial em relação ao ibuprofeno devido ao menor risco de efeitos adversos.¹¹³ Todavia, o uso de paracetamol em crianças portadoras de genótipos de risco pode originar consequências

respiratórias, e uma dose oral excessiva pode resultar em danos com risco de insuficiência hepática e morte.^{114, 115}

- **Ibuprofeno**

O ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), para além de controlar a dor aguda e reações inflamatórias agudas, também tem efeito antipirético.¹¹⁶ Está indicado quando existe alergia ou ausência de resposta ao paracetamol.¹⁰⁸ Este, atua por inibição não seletiva a nível central e periférico da enzima COX.^{117, 118}

O ibuprofeno não é recomendado para crianças com peso corporal inferior a 5 kg ou para menores de 3 meses de idade. Na suspensão oral, a posologia é variável em função do peso e da idade do doente. Normalmente, a dose única recomendada é de 5-10 mg/kg, sendo a dose máxima diária recomendada de 20 mg-30 mg/kg/dia dividida em 3 a 4 administrações. As doses deverão ter 6 horas de intervalo, no mínimo.¹¹⁶ Na tabela 6, encontra-se um esquema posológico com a dose exemplificativa de 7 mg/kg, para consulta.¹¹⁹

Tabela 6- Esquema posológico com dose exemplificativa de 7 mg/kg¹¹⁹

Idade/ Peso (kg)	Quantidade de suspensão
3 a 6 meses (~5 – 7 kg)	1,75 ml – 2,5 ml (35 mg – 50 mg de ibuprofeno) 3x/dia
6 meses a 1 ano (~7 – 10 kg)	2,5 mL – 3,5 mL (50 mg – 70 mg de ibuprofeno) 3x/dia
1 a 2 anos (~10 – 14,5 kg)	3,5 mL – 5 mL (70 mg – 100 mg de ibuprofeno) 3 ou 4 x/dia
3 a 7 anos (~14,5 – 25 kg)	5 mL – 9 mL (100 mg – 175 mg de ibuprofeno) 3 ou 4 x/dia
8 a 12 anos (~25 – 40 kg)	9 mL – 14 mL (175 mg – 280 mg de ibuprofeno) 3 ou 4 x/dia

Existem ainda, supositórios nas doses de 75 mg, 125 mg (para crianças com mais de 7,5 Kg) e 150 mg (a partir dos 15 kg). E tal como o paracetamol, existem outras formas farmacêuticas, normalmente para adolescentes e adultos.

Relativamente à segurança, o ibuprofeno tem um bom perfil com taxas muito baixas de eventos adversos. No entanto, tem maior possibilidade de causar efeitos adversos devido à sua ação anti-inflamatória periférica. Nomeadamente, complicações gastrointestinais e renais. As prostaglandinas promovem desenvolvimento e função renal, a sua inibição pode causar vasoconstrição e redução temporária da função renal. Assim, existe a preocupação de em lactentes mais jovens e em contexto de desidratação haver maior risco de lesão renal aguda.¹²⁰⁻¹²²

- **Intercalar entre paracetamol e ibuprofeno**

Não existem estudos que comprovem benefício clínico na associação alternada entre os dois antipiréticos. Sabe-se que alternar entre paracetamol e ibuprofeno tem um efeito modesto no aumento do efeito antipirético, em comparação com cada um dos medicamentos em monoterapia.^{113, 123, 124}

Para além disso, existem riscos acrescidos de hepatotoxicidade e toxicidade renal por sobredosagem dos fármacos, por isso o ajuste da dose a administrar deve ser em relação ao peso e não à idade da criança e ter atenção aos intervalos das tomas.¹²²

Contudo, a administração intercalada entre paracetamol e ibuprofeno, pode ser realizada quando a febre não baixa o suficiente num intervalo de 4h após a administração de paracetamol e a criança continua desconfortável ou em casos que se queira uma diminuição mais rápida da temperatura.¹¹³

Excetuando estas situações, deve ser evitado devido à complexidade do esquema posológico, o que pode favorecer erros originando insegurança na terapêutica.

1.6 - Questões frequentes

Seguidamente, estão esclarecidos alguns tópicos que os pais frequentemente questionam:

- Ao administrar a medicação, a temperatura não normaliza imediatamente, demorando 30 minutos a 1 hora para começar a diminuir a temperatura, sendo que a maior diminuição da temperatura normalmente acontece nesta primeira hora de administração do medicamento.¹¹³
- A temperatura não aumenta sem parar, existe um ajuste no *set point*, caso a temperatura ultrapasse esse limite serão ativados mecanismos para diminuir a temperatura do corpo. Por isso, a febre é auto-resolutiva e raramente causa danos graves. Em contrapartida, na febre por insolação não existe uma regulação do *set point*, e por isso não há ativação dos mecanismos fisiológicos de arrefecimento corporal, isso implica que a insolação possa ter consequências muito graves no organismo, pois não é um fenómeno fisiológico controlado.⁹⁷
- As convulsões febris são provocadas por um aumento abrupto na temperatura corporal, assim existe maior risco de convulsão febril no princípio do pico febril, e não quanto maior for a temperatura. Sendo que, os antipiréticos não demonstraram prevenir a recidiva de convulsões febris.^{125, 126}

- Apesar de que uma elevada temperatura não definir a severidade da doença por si só, existe uma associação com uma maior probabilidade de infeções bacterianas graves para temperaturas superiores a 39°C.⁹⁷
- A aspirina está contraindicada para controlar a febre em crianças, pois pode provocar a Síndrome de Reye, em que existem danos hepáticos e cerebrais potencialmente fatais.¹²⁷
- O uso profilático de antipiréticos na vacinação, pode reduzir a resposta imunitária, com menor produção de anticorpos. A vacina contra o meningococo B é a única com indicação para administração de paracetamol no momento antes ou após a vacina.^{122, 128, 129}
- O nascimento dos dentes, por si só, não causa febre. No entanto, pode causar um ligeiro aumento da temperatura, que não chega a febre.¹³⁰

1.7 – Conclusão

Cabe ao farmacêutico proporcionar conhecimento aos pais para prevenir a medição incorreta da temperatura e interpretação errada dos valores considerados febre, precaver a generalização do uso alternado de antipiréticos e de antipiréticos contraindicados na idade pediátrica. O farmacêutico deve salientar os benefícios da febre no combate à infeção, explicando os conceitos relacionados com a fisiopatologia da febre de maneira que possam perceber a febre como um mecanismo fisiológico vantajoso. Deve ainda apelar ao uso racional da terapêutica antipirética, favorecendo a o uso de medidas não farmacológicas, seguidas por monoterapia quando existe modificação do estado geral da criança.

No sentido da importância do papel do farmacêutico no uso de antipiréticos, resumi a informação deste projeto numa apresentação para uma formação interna à equipa da Farmácia Mendonça, presente no Anexo V. Sendo que, obtive um feedback bastante positivo da equipa e a pedido desta, disponibilizei a apresentação como ferramenta de auxílio para melhor aconselhar os utentes, desde à medição correta da temperatura, aos valores desta e à gestão da febre.

A nível pessoal, este projeto permitiu-me conhecer as formas mais adequadas de gerir a febre e obter ferramentas para responder às questões frequentemente colocadas ao balcão, com o objetivo de melhorar o aconselhamento aos utentes, acrescentando valor ao meu conhecimento enquanto farmacêutica.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento em Farmácia Comunitária

TEMA 2 - Sene, as suas interações com medicamentos e efeitos adversos

A obstipação é um sintoma com várias etiologias e pode estar associada a diversos fatores que contribuem para a sua acentuada prevalência sobre a população, diminuindo a sua qualidade de vida. Por isso, muitas vezes a farmácia é o local a que recorrem para aconselhamento e ajuda na melhoria do seu desconforto, cabendo também ao farmacêutico avaliar a situação, explicar medidas preventivas e aconselhar a abordagem terapêutica mais indicada a cada caso. Para além disso, é frequente em idosos, grávidas e lactantes, que são populações que requerem especial atenção no aconselhamento.¹³¹

A abordagem terapêutica neste distúrbio, passa por substâncias que podem ser comercializadas como medicamentos à base de plantas ou suplementos alimentares, dependendo do enquadramento legal que apresentam. Contudo, os suplementos alimentares também podem interagir e causar reações adversas, à semelhança dos medicamentos, devendo ser corretamente aconselhados e administrados.^{132, 133}

É o caso do sene, uma planta com compostos úteis na obstipação por estimularem o peristaltismo.¹³⁴ No entanto, quer se encontre num medicamento ou num suplemento, no momento de dispensa é preciso avaliar se tem interações medicamentosas, quais são as reações adversas e alertar o utente para tais, assim como a adequação a grávidas ou lactantes.

Este tipo de informação sobre fitoterapia, nem sempre é de fácil e rápido acesso ao balcão da farmácia, como acontece para os restantes medicamentos. Assim, o presente projeto visa salientar a utilidade de uma plataforma com diversas monografias sobre fitoterápicos de rápido e fácil acesso aos profissionais farmacêuticos. Para isso, a título de exemplo, realizo uma pesquisa sobre o sene, explorando as suas interações com medicamentos e efeitos adversos. A escolha foi baseada numa situação ao balcão com uma lactante, que queria qualquer laxante exceto o sene, com receio de que este fosse excretado no leite materno e exercesse efeitos laxativos no bebé.

2.1 - Enquadramento legal dos medicamentos à base de plantas

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, medicamentos que tenham unicamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas, ou uma ou mais preparações à base de plantas, são considerados medicamentos à base de plantas.¹³⁴

Assim como para todos os medicamentos, necessitam da autorização de introdução no mercado (AIM) que garante a qualidade, eficácia e segurança baseando-se em ensaios clínicos e farmacológicos. Existem também os medicamentos tradicionais à base de plantas em que a indicação terapêutica tem por base a longa tradição de utilização, no entanto também é necessário comprovar a qualidade e segurança. Uma vez que, tal como os restantes medicamentos, estes podem causar reações adversas, apresentarem toxicidade a partir de determinadas concentrações plasmáticas e podem sofrer interações medicamentosas.¹³⁵

2.2 - Enquadramento legal dos suplementos alimentares

Ainda que os suplementos alimentares sejam comercializados sobre a forma de cápsulas, comprimidos, saquetas, estes não são medicamentos e sim géneros alimentícios. Estes géneros alimentícios, de acordo com o Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho, são uma fonte concentrada de nutrientes, que constituem um complemento aos nutrientes adquiridos num regime alimentar normal ou outras substâncias com ação nutricional ou fisiológica, puras ou combinadas.¹³⁶

A sua autoridade reguladora é a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), que precisa de ser notificada quando um suplemento alimentar é colocado à venda no mercado, no entanto não necessita que comprovem a qualidade e a segurança. Estão classificados em três grupos: vitaminas e minerais; plantas e extratos botânicos; outras substâncias, como fibras, probióticos, aminoácidos, enzimas e ácidos gordos essenciais.¹³⁷

2.3 - Produtos fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos

Os suplementos alimentares, como anteriormente referido, podem ter constituintes com efeito fisiológico, contudo este efeito apenas destina-se à manutenção normal de uma função fisiológica e não corrige, modifica ou restaura essa função, cabendo esse papel ao medicamento.^{132, 137}

Assim existem substâncias que podem estar incorporadas em medicamentos, mas também em alimentos, levando à existência de produtos fronteira entre suplementos

alimentares e medicamentos. Uma vez que, a legislação não limita a utilização de substâncias com ação farmacológica apenas em medicamentos, dependendo da utilização proposta, do efeito induzido e dose terapêutica pode ser comercializada ao abrigo de diferentes legislações (legislação alimentar ou legislação de medicamentos). São exemplos dessas substâncias, a valeriana, *Ginkgo biloba*, glucosamina/condroitina, melatonina e sene.^{132, 137}

Ao enquadrar estes produtos como suplementos alimentares, existe maior rapidez da entrada no mercado e menos custos, levando a que a maioria dos produtos à base de plantas se encontram como suplementos alimentares.

Preferencialmente, deveriam ser comercializados como medicamentos, pois natural não é sinónimo de inócuo, e uma adesão continuada e desorientada a suplementos à base de plantas medicinais é arriscado. Pois, não sendo comercializado preferencialmente como medicamento, não necessitam garantir segurança, qualidade e eficácia. Assim o farmacêutico tem um papel importante na seleção de marcas de confiança que existem nas farmácias, no aconselhamento destes produtos, avaliando risco de efeitos adversos, interações medicamentosas, contraindicações e na explicação da forma adequada de tomar e período de tempo.

2.4 - Aspetos Gerais da Obstipação Intestinal

A obstipação intestinal é um distúrbio caracterizada pela diminuição da frequência de hábitos intestinais (menos de três vezes por semana), fezes endurecidas, é necessário em esforço excessivo na defecação, existência de sensação de obstrução ou de evacuação incompleta após a defecação.¹³¹

Esta condição pode ser aguda, quando a prisão de ventre aparece repentinamente pode causar desconforto abdominal e dores interferindo na qualidade de vida. Ou pode acontecer de forma crónica por síndrome do intestino irritável, disfunção do assoalho pélvico ou por trânsito intestinal lento. Ou secundária a doenças metabólicas (como diabetes, hipotireoidismo), neurológicas (por exemplo, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral), cirurgia intestinal ou medicamentos (analgésicos opióides e agentes anti-inflamatórios não esteroides, anticolinérgicos incluindo antidepressivos e antipsicóticos, anti-hipertensivos como bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e sais de cálcio, de alumínio e de ferro).^{138, 139}

A prevalência de obstipação é maior nos idosos devido à polimedicação e redução da atividade física.¹⁴⁰ Também é mais comum em mulheres, principalmente durante a gravidez e no pós-parto, de etiologia multifatorial: como alimentação, estilo de vida, hormonas e

mudanças mecânicas.^{141, 142} O aumento de progesterona leva a hipomotilidade por causar relaxamento de musculo liso do intestino e o aumento do tamanho do útero impede o movimento normal do intestino.^{142, 143}

Para tratar e prevenir a obstipação, é útil a adoção de medidas não farmacológicas como a ingestão de alimentos ricos em fibras que vão aumentar o volume fecal, e assim favorecem a capacidade de retenção de água e proliferação bacteriana; ingestão de líquidos; atividade física regular; criar hábitos de evacuação.^{144, 145}

Em relação à terapia farmacológica podem ser utilizados laxantes agrupados por terem diferentes mecanismos de ação:

- Expansores do volume fecal – fibras como *psyllium*, metilcelulose e aloé vera, que atraem água para o lúmen intestinal formando uma massa viscosa, que promove os movimentos peristálticos;
- Emolientes – o docusato permite a incorporação de água e gordura nas fezes, amolecendo-as;
- Osmóticos – tal como a lactulose, o sorbitol e o polietilenoglicol atraem água para o intestino, resultando em fezes mais moles;
- Estimulantes – como sene, bisacodilo, cáscara sagrada, estimulam o peristaltismo, aumentando a motilidade intestinal.^{146, 147}

2.5 - Sene

Do gênero *Cassia*, que pertence à família Fabaceae, subfamília Caesalpinioideae e ordem Fabales, a planta sene engloba cerca de 250 a 300 espécies, normalmente dispersas por regiões tropicais e subtropicais de África, América Latina, Ásia e Europa.¹⁴⁸

O uso das folhas e das vagens do sene remota ao século IX, sendo introduzido na medicina por médicos árabes. As duas espécies mais comumente usadas são a *Cassia acutifolia* (sene de Alexandria), originária do Egito e a *Cassia angustifolia* (sene da Índia ou Tinnevely), originária da Índia.¹⁴⁸

As plantas de sene são subarbustos perenes com folhas verde-claras, alternadas e estreitas, com aspeto peludo e com flores são amarelas e pequenas agrupando-se em cachos, os frutos são vagens ou leguminosas, que dentro abrigam em média seis sementes.¹³³

De acordo com a FP9, os frutos de sene da Índia são vagens achatadas, um pouco reniformes, com uma das extremidades finalizando em ponta saliente (estilete), com 14 mm a 15 mm de largura e 35 mm a 60 mm de comprimento. As vagens são de cor acastanhada, com zonas castanho-escuras nos lugares que contêm as 5 a 8 sementes obovadas e achatadas,

com a cor entre verde a castanho-claro. Já os frutos do sene de Alexandria são mais largos, tendo no mínimo 20 mm de largura e 40 mm a 50 mm de comprimento, e normalmente as vagens contêm 6 a 7 sementes.^{149, 150}

E ainda, segundo a FP9, os folíolos *C. acutifolia.*, têm 15 a 40 mm de comprimento e 5 mm a 15 mm de largura, são finos, frágeis, lanceolados, assimétricos na base, com pelos finos, curtos e com nervuras, e a cor varia de verde acinzentada a verde acastanhada. Já nos folíolos *C. angustifolia.*, a cor vai de verde-amarelada a verde acastanhada, normalmente têm 7 a 20 mm de largura e 20 a 50 mm de comprimento, e possuem um número reduzido de pelos curtos.¹⁵¹

As folhas e os frutos do sene sofrem processos de secagem e trituração (redução em pequenos pedaços) para originar preparações. Estas preparações contêm uma quantidade padronizada, com o objetivo de obter uma dose definida de antraquinonas, substâncias relacionadas com a atividade do sene. Quando colocadas em um solvente, como o etanol, as folhas secas e trituradas formam um extrato com os compostos dissolvidos. Assim, existem à venda como chá de ervas e como preparações sólidas ou líquidas ingeridas por via oral.^{152, 153}

2.5.1 - Principais constituintes

Recentemente, nas várias espécies de sene, têm sido identificadas um amplo espectro de moléculas com atividade biológica e farmacológica, encontradas nas diferentes partes da planta. Alguns desses fitoconstituintes são derivados antraquinônicos e os seus glicosídeos, flavonóides (isorramnetol, campferol), terpenóides, óleos essenciais, alcalóides, taninos, fitosteróis e saponinas.^{148, 154}

Por exemplo, a planta sene tem atividade antioxidante devido à neutralização de radicais livres pelos seus compostos fenólicos, como antraquinonas e flavonóides. Algumas espécies, como o sene de Alexandria, possuem atividade antimicrobiana podem ser úteis no tratamento de doenças de pele como eczema, prurido, úlceras e micose, devido aos seus derivados antraquinônicos, flavonóides e fitosteróis.^{154, 148, 155}

As antraquinonas são compostas por um antraceno que contem dois grupos cetônicos na posição 9 e 10. Os primeiros derivados antraquinônicos formados nas plantas são as antronas (só tem uma função cetónica) e os antranóis (com um grupo hidroxilo), que se oxidam para formar as antraquinonas (crisofanol, reína, aloé-emodina), como é possível observar na figura 3. Para além disso, duas antronas podem formar um dímero e originar

uma diantrona (senidinas), que pode ser uma isodiantrona se composta por duas antronas iguais, ou uma heterodiantrona se constituída por duas antronas diferentes.^{156, 157}

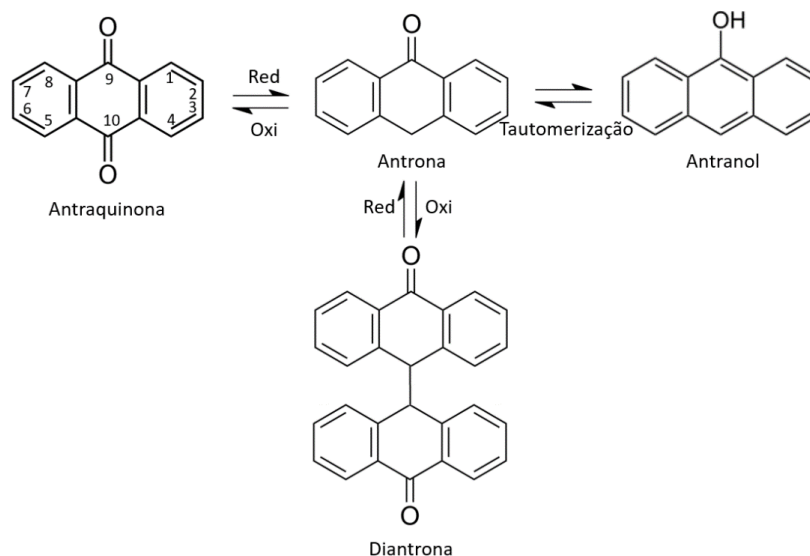


Figura 3- Compostos antraquinônicos

Os compostos antraquinônicos podem estar na planta na forma livre (aglicónica) ou na forma de heterósidos, sob a forma de mono e diglucósidos, ramnósidos e glucoramnósidos. Caso sejam O-heterósidos, a ligação acontece nos hidroxilos presentes nos carbonos na posição 1, 6 ou 8, e caso sejam C-heterósidos, a ligação é feita ao carbono na posição 10.^{156, 157}

As formas reduzidas dos compostos antraquinônicos, como antronas, estão presentes na planta fresca e possuem maior atividade laxativa. No entanto, são também responsáveis por efeitos adversos como, vômitos e cólicas. Por este motivo, é necessário a secagem da planta, para a oxidação destes compostos e formação dos glicosídeos de diantrona, como os senósidos. Estes são formados a partir de glicosídeos de antronas monoméricos como reína-antrona e aloé-emodina-antrona.^{156, 157}

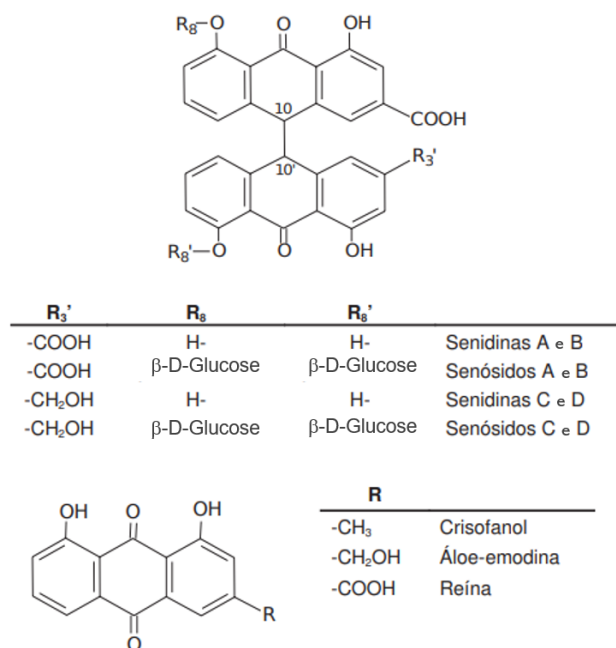


Figura 4 - Principais compostos antraquinônicos nas folhas e frutos de sene, Adaptado de Segura et al., 2007

Como é possível observar na figura 4, os compostos mais importantes são os senósidos A e B, seguidos pelos senósidos C e D. Os senósidos A e B são constituídos por duas reína-antronas, por outro lado, os senósidos C e D têm uma molécula reína-antrona e uma de aloé-emodina-antrona. ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

2.5.2 - Indicação Farmacológica e Mecanismo de ação

De acordo com a dose, os derivados de antraquinona possuem ação laxativa. Os senósidos não são absorvidos, mas sofrem hidrólise dos heterósidos por enzimas conhecidas como β -D-glicosidases, que são secretadas pelas bifidobactérias intestinais presentes na flora bacteriana do cólon intestinal. Isto, leva à libertação de senidinas compostas por reína-antrona, com potente atividade purgativa e aloé-emodina-antrona sem atividade purgativa. ^{157, 159}

A reína-antrona exerce ação nas terminações nervosas da parede do intestino, com o objetivo de estimular o peristaltismo intestinal, aumentando a contração do musculo liso do intestino. Por outro lado, leva à inibição dos canais de cloro e inativação da bomba de Na^+/K^+ -ATPase. Isto leva a diminuição da reabsorção de cloreto, água e sódio, como também aumenta a secreção de potássio ao nível da mucosa intestinal. ^{156, 160}

2.5.3 – Dosagem e Recomendações

Segundo a Agência Europeia do Medicamento (EMA), para adolescentes com mais de 12 anos, adultos e idosos a dose recomendada é: 10 a 30 mg de derivados de hidroxiantraceno, calculados como senósidos B, uma vez por dia. ¹⁶⁰ A toma deve ser realizada preferencialmente à noite, pois o sene pode demorar 6 a 10 horas a ter efeito, e assim vai exercendo a sua ação durante a noite. ^{158, 160}

É recomendado apenas para uso de curto prazo, não devendo ser usado por mais de uma semana, uma vez que o uso prolongado de laxantes estimulantes pode comprometer a função do intestino e torná-lo dependente de laxantes para o seu normal funcionamento. ^{158, 160} E ainda, pode causar a pigmentação escura da mucosa do colon, pseudomelanose coli, sendo uma condição reversível após a descontinuação do medicamento e não é conhecida efeitos prejudiciais. ¹⁶¹ A pseudomelanose coli, acontece devido à apoptose das células epiteliais do cólon provocada pelo sene, os corpos apoptóticos são fagocitados por macrófagos intraepiteliais. Nos lisossomas dos macrófagos, os corpos apoptóticos transformam-se em pigmentos típicos de lipofuscina levando à pigmentação dos

macrófagos. Estes macrófagos pigmentados acumulam-se na parede intestinal com o uso prolongado do sene.¹⁵⁸

Apesar da falta de evidência científica forte, acredita-se que o uso prolongado resulte em alterações morfológicas dos plexos nervosos na parede do colón, o que resulta num intestino grosso atónico sem haustras, parecido com o aspeto tubular da colite ulcerosa crónica.^{156, 158, 161}

Assim, sempre que exista a possibilidade, deve corrigir-se hábitos alimentares e optar por fármacos que contribuam para aumentar o bolo fecal, em substituição de laxantes estimulantes.¹⁵⁶

2.5.4 - Contraindicações, Segurança e Efeitos adversos

O uso do sene está contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade ao fármaco, pois pode ter como consequência vômitos e cólicas intestinais;^{156, 160}

- Quadro de oclusão intestinal, impactação fecal ou íleo paralítico, dado que o uso de laxantes pode agravar a situação;^{160, 162}

- Dor abdominal de origem desconhecida, náuseas e vômitos. Antes de iniciar um tratamento com laxantes é necessário descobrir a causa destes sinais, para não ocultar uma condição de maior gravidade;^{160, 162}

- Apendicite aguda, visto que é desfavorável o aumento do peristaltismo intestinal causado pelo sene;^{160, 162}

- Doenças inflamatórias do intestino (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa), pois o sene causa irritação na mucosa do intestino contribuindo para o agravamento da inflamação;^{160, 162}

- Estados fortes de desidratação e desequilíbrio eletrolítico, devido à secreção eletrolítica e diminuição da reabsorção de sais e água;¹⁶⁰

- Gravidez, pois alguns estudos sugerem que a aloé-emodina tem risco de genotoxicidade, assim a utilização de sene está contraindicada pela EMA;^{160, 163}

- Amamentação, apesar dos senósidos e a réina-antrona não serem absorvidos, metabolitos como a réina são absorvidos, e pequenas quantidades são excretadas no leite materno. Existem estudos com dados contraditórios sobre exercer ou não efeito laxativo nos lactentes.^{154, 164} Assim como recomendação oficial, a EMA não indica a sua utilização durante a amamentação;¹⁶⁰

- Em crianças com menos de 12 anos a EMA contraindica o seu uso, contudo, a *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda utilizar 8,5 mg como dose para crianças menores de 12 anos.^{154, 160}

Relativamente aos efeitos adversos do sene, são raros nas doses recomendadas e uso por um período limitado de tempo, pois predomina o efeito do aumento da irritação da mucosa intestinal. No entanto, ocasionalmente, pode suceder-se reações alérgicas (como prurido, erupção cutânea), diarreia, dores abdominais, náuseas ou flatulência.^{157, 160, 165}

Contudo, quando utilizado de forma crónica ou abusiva, predomina o efeito de secreção eletrolítica. Isto, poderá originar um desequilíbrio eletrolítico devido à perda de água e eletrólitos, nomeadamente de sais de potássio. Para contrariar a perda de sódio e água aumentam os níveis de aldosterona, aumentando a excreção de potássio pelos rins. Isto pode resultar em albuminúria, hematúria e coloração amarela ou castanha-avermelhada da urina. Assim doentes com doenças renais devem ter consciência do possível desequilíbrio eletrolítico. De salientar que, a hipocalémia pode originar fraqueza muscular e perturbações da função cardíaca, sobretudo quando em administração concomitante com alguns medicamentos.^{156, 157, 160, 161, 165}

Em relação à segurança, foram relatados alguns casos de lesão hepática por uso de prolongado de sene, que levaram a hepatite aguda. Geralmente, a hepatite é de gravidade leve a moderada, e resolve-se rapidamente com a descontinuação.^{161, 166, 167}

2.5.5 – Interações medicamentosas

Como anteriormente referido, o uso continuado do sene pode ter como consequência hipocalémia, por isso não pode ser utilizado simultaneamente com alguns fármacos, pois pode aumentar o risco de desidratação e anormalidades eletrolíticas, e potenciar o efeito de medicamentos como:^{156, 160, 165, 168}

- Digoxina, pois a diminuição de potássio pode potenciar os seus efeitos;
- Antiarrítmicos como amiodarona, propafenona, sotalol, bisoprolol, carvedilol, atenolol ou nebivolol;
- Diuréticos, nomeadamente clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida ou furosemida;
- Medicamentos que induzem prolongamento do intervalo QT, como:
 - Antibacterianos macrólidos – eritromicina, claritromicina ou azitromicina;
 - Antibacterianos fluoroquinolonas - levofloxacina, ciprofloxacina;
 - Antifúngicos azóis - cetoconazol, fluconazol ou itraconazol;

- Antivíricos - lopinavir, ritonavir, saquinavir, efavirenz;
- Corticosteroides.

Ter atenção a toma com contraceptivos orais, uma vez que a sua absorção intestinal pode ser diminuída.¹⁵⁶

2.6 – Conclusão

Por conseguinte, na realização desta pesquisa, consegui perceber a fitoquímica, farmacologia e toxicologia da planta sene. Isto é, entender o seu mecanismo de ação, bem como os efeitos adversos e contraindicações. E perceber que são necessários mais estudos sobre as variadas potenciais atividades farmacológicas, a fim de identificar e estudar compostos que possam ser de importância medicinal.

Relativamente à sua toxicidade e uso durante a gravidez, amamentação e crianças, existe uma ambiguidade nos resultados dos estudos realizados e consequentemente a EMA e a FDA estão em desacordo em algumas das recomendações. Por esse mesmo motivo, acredito que serão necessários mais estudos sobre estas temáticas.

Assim, para melhorar o aconselhamento ao utente sobre o uso do sene e agilizar a pesquisa de informação que possa ser necessária para esclarecimento de dúvidas, realizei um esquema com informação para afixar na farmácia ou colocar na drive, Anexo VI. Uma vez que, existem imensas substâncias vendidas em farmácia que podem ser comercializadas como medicamentos à base de plantas ou suplementos alimentares, dependendo do enquadramento legal, a escolha de um só para realizar a pesquisa é limitante. Contudo, foi uma escolha necessária, visto que seria difícil abordar tudo em detalhe, para além disso, o sene foi uma boa escolha pois é um dos produtos fronteira mais comercializados.

Conclusão global

Globalmente, o estágio permitiu-me consolidar o conhecimento adquirido ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, mas também desenvolver novas competências, que serão fundamentais no decorrer longo da minha vida profissional.

Em farmácia comunitária, ao contactar diariamente com utentes pude desempenhar um papel importante na promoção de saúde, procurando esclarecer todas as dúvidas, contribuindo para o aumento da literacia em saúde. Os doentes confiam na formação dos farmacêuticos, mas também é de extrema importância demonstrar empatia e comunicar adequadamente, fortalecendo assim essa relação de confiança. Foi uma experiência enriquecedora, em que também aprendi as atividades desempenhadas no *back office*, que são importantes para o normal funcionamento da farmácia.

Já no estágio hospitalar, pude observar que os farmacêuticos possuem capacidades multidisciplinares para garantir o acesso e a adesão à terapia, com a divulgação da informação necessária para a sua correta utilização, e a identificação de problemas relacionados com a medicação.

Assim sendo, considero que o estágio curricular é uma etapa fundamental neste percurso, tendo decorrido de forma positiva e benéfica para o meu futuro.

Bibliografia

- [1] Decreto-Lei n.º 15/93. (1993). *Diário Da República*. Portugal. <https://files.dre.pt/1s/1993/01/018a00/02340252.pdf>
- [2] Portaria n.º 224/2015. (2015). *Diário Da República*. Portugal. <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/portaria/2015-74448401>
- [3] Resumo das características do medicamento, Gabapentina
- [4] Chincholkar, M. (2020). Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *British Journal of Pain*, 14(2), 114. <https://doi.org/10.1177/2049463720912496>
- [5] Fukada, C., Kohler, J. C., Boon, H., Austin, Z., & Krahn, M. (2012). Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Canadian Pharmacists Journal / Revue Des Pharmaciens Du Canada*, 145(6), 280–284. <https://doi.org/10.3821/145.6.cpj280>
- [6] Plumb, D. C. (2008). Plumb's Veterinary Drug Handbook.
- [7] Rodan, I. (2010). Understanding Feline Behavior and Application for Appropriate Handling and Management. (4), 178–188. <https://doi.org/10.1053/J.TCAM.2010.09.001>
- [8] van Haaften, K. A., Eichstadt Forsythe, L. R., Stelow, E. A., & Bain, M. J. (2017). Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 251(10), 1175–1181. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.251.10.1175>
- [9] Erickson, A., Harbin, K., MacPherson, J., Rundle, K., & Overall, K. L. (2021). A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *The Canadian Veterinary Journal*, 62(9), 952-960.
- [10] Kim, J. (2018, January 19). Medication Adherence: The Elephant in the Room. *US Pharmacist*, 30–34. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/medication-adherence-the-elephant-in-the-room> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [11] Neiman, A. B., Ruppar, T., Ho, M., Garber, L., Weidle, J., Hong, Y., George, M. G., & Thorpe, P. G. (2017). Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Grand Rounds: Improving Medication Adherence for Chronic Disease Management-Innovations and Opportunities Innovative Strategies to Improve Medication Adherence for Chronic Disease Management. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(45), 1248–1251. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6645a2>
- [12] Atitudes e comportamentos da população portuguesa perante as prescrições médicas a adesão à terapêutica em Portugal. (2010). *Apifarma*. Disponível em:

https://internet.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/Conclusões_Adesão_à_Terapêutica_PT.pdf (acedido a 13 de julho de 2022)

[13] Comité de consenso. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica*, 48(1), 5-17. Disponível em: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4974> (acedido a 13 de julho de 2022)

[14] Portaria n.º 97/2018. (2018). *Diário Da República*. Portugal. <https://files.dre.pt/1s/2018/04/06900/0155601557.pdf>

[15] Norma Geral Preparação Individualizada da Medicação (PIM). (2018). *Ordem Farmacêuticos*. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (acedido a 13 de julho de 2022)

[16] vitamin | Definition, Types, & Facts (n.d.). *Britannica*. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/vitamin> (acedido a 14 de maio de 2022)

[17] Semba, R. D. (2012). The discovery of the vitamins. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 82(5), 310–315. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/A000124>

[18] Grant, W. B. (2017). Vitamins. *Reference Module in Life Sciences*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.07348-9>

[19] Marra, M. V., & Wellman, N. S. (2008). Multivitamin–Mineral Supplements in the Older Americans Act Nutrition Program: Not a One-Size-Fits-All Quick Fix. *American Journal of Public Health*, 98(7), 1171. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.122762>

[20] Ohta, R., Ryu, Y., & Hattori, S. (2021). Association between transient appetite loss and vitamin B1 deficiency in elderly patients with suspected deficiency. *Journal of General and Family Medicine*, 22(3), 128–133. <https://doi.org/10.1002/JGF2.404>

[21] Liu, M., Alimov, A. P., Wang, H., Frank, J. A., Katz, W., Xu, M., Ke, Z. J., & Luo, J. (2014). Thiamine Deficiency Induces Anorexia by Inhibiting Hypothalamic AMPK. *Neuroscience*, 267, 102. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2014.02.033>

[23] Mott, T., Latimer, K., & Edwards, C. (2018). Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *American Family Physicians*, 97(3), 172–179.

[24] Guia Prático de Saúde. (2013). Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Disponível em: <https://apmgf.pt/apmgfbackoffice/files/GuiaPraticoSaude.pdf> (acedido a 15 de julho de 2022)

[25] Küçük Kurt, I., Ince, S., Keleş, H., Akkol, E. K., Avci, G., Yeşilada, E., & Bacak, E. (2010). Beneficial effects of *Aesculus hippocastanum* L. seed extract on the body's own

- antioxidant defense system on subacute administration. *Journal of ethnopharmacology*, 129(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.02.017>
- [26] Diehm, C., Trampisch, H. J., Lange, S., & Schmidt, C. (1996). Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet*, 347(8997), 292–294. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90467-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90467-5)
- [27] Dillard, D. M. (2022). Nutraceutical and phytotherapeutic support in pregnancy. In *Fertility, Pregnancy, and Wellness* (pp. 465–477). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818309-0.00017-4>
- [28] Salgueiro, P., Caetano, A. C., Oliveira, A. M., Rosa, B., Mascarenhas-Saraiva, M., Ministro, P., Amaro, P., Godinho, R., Coelho, R., Gaio, R., Fernandes, S., Fernandes, V., & Castro-Poças, F. (2020). Portuguese Society of Gastroenterology Consensus on the Diagnosis and Management of Hemorrhoidal Disease. *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 27(2), 90–102. <https://doi.org/10.1159/000502260>
- [29] Resumo das características do medicamento, Faktu
- [30] Resumo das características do medicamento, Hemofissural
- [31] Jensen, D. M., Skovsted, G. F., Lykkesfeldt, J., Dreier, R., Berg, J. O., Jeppesen, J. L., Sheykhzade, M., Loft, S., & Møller, P. (2018). Vasomotor dysfunction in human subcutaneous arteries exposed ex vivo to food-grade titanium dioxide. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 321–327. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2018.07.015>
- [32] Resumo das características do medicamento, Procto-Glyvenol
- [33] Lorenc, Z., & Gökçe, Ö. (2016). Tribenoside and lidocaine in the local treatment of hemorrhoids: an overview of clinical evidence. *European review for medical and pharmacological sciences*, 20(12), 2742–2751.
- [34] Resumo das características do medicamento, Proctolog
- [35] Masullo, M., Pizza, C., & Piacente, S. (2016). Ruscus Genus: A Rich Source of Bioactive Steroidal Saponins. *Planta medica*, 82(18), 1513–1524. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119728>
- [36] *Emoflon*. (n.d.). Disponível em: <https://emoflon.pt/> (acedido a 15 de julho de 2022)
- [37] Lohsiriwat V. (2012). Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World journal of gastroenterology*, 18(17), 2009–2017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2009>
- [38] Daflon 500 mg in the management of acute and recurrent hemorrhoidal disease. (2004). *Phlebology*, 45, 281–284.

- [39] Centro Hospitalar Universitário do Porto. (n.d.). *Serviços Farmacêuticos*. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos> (Acedido a 26 de junho de 2022)
- [40] Despacho n.º 10286/2017 (2017). *Diário da República*. Portugal. <https://files.dre.pt/2s/2017/11/228000000/2672126721.pdf>
- [41] Hitomi, S., Ujihara, I., Sago-Ito, M., Nodai, T., Shikayama, T., Inenaga, K., & Ono, K. (2019). Hyposalivation due to chemotherapy exacerbates oral ulcerative mucositis and delays its healing. *Archives of Oral Biology*, 105, 20–26. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2019.06.003>
- [42] Chaveli-López, B., & Bagán-Sebastián, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(2), e201. <https://doi.org/10.4317/JCED.52917>
- [43] Jensen, S. B., Pedersen, A. M. L., et al. (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1039–1060. <https://doi.org/10.1007/S00520-010-0827-8>
- [44] Silva, F. C., Marto, J. M., Salgado, A., Machado, P., Silva, A. N., & Almeida, A. J. (2016). Nystatin and lidocaine pastilles for the local treatment of oral mucositis. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(2), 266–274. <https://doi.org/10.1080/10837450.2016.1221424>
- [45] Łysik, D., Niemirowicz-Laskowska, K., Bucki, R., Tokajuk, G., & Mystkowska, J. (2019). Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13). <https://doi.org/10.3390/IJMS20133199>
- [46] Nicolatou-Galitis, O., Dardoufas, K., et al. (2001). Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 30(8), 471–480. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0714.2001.030008471.X>
- [47] Resumo das características do medicamento de Mycostatin 100.000 U.I./ml
- [48] Infarmed. (2008). Monografia da Nistatina. In *Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial*.

- [49] National Center for Biotechnology Information. (2022). *Nystatin* - PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nystatin#section=Solubility> (Acedido a 26 de junho de 2022)
- [50] Barbosa, C. M. (Coord). (2005). Formulário Galénico Português. *CETMED - ANF*
- [51] Resumo das características do medicamento de Lidonostrum 20 mg/ml
- [52] Infarmed. (2008). Monografia do Cloridrato de Lidocaína. In *Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial*.
- [53] National Center for Biotechnology Information. (2022). *Lidocaine hydrochloride* - PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lidocaine-hydrochloride> (Acedido a 26 de junho de 2022)
- [54] Sri, A., Amal, S., Hussain, S., & Amin Jalaluddin, M. (n.d.). Preparation of Artificial Saliva Formulation. *Pharmaceutical technology*, 6–12.
- [55] Alberta Health Services. (2019). *Oral Care Management Tips for Healthcare Professionals: Mucositis, Candidiasis, Xerostomia*. Disponível em: <http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/12.OralMucositis.pdf> (Acedido a 26 de junho de 2022)
- [56] Serrano, C., Joret, P., Siorat, V., et al. (2013). TCH-009 Development of a Stable Nystatin Oral Suspension to Overcome Shortages of the Commercial Medicine. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 20(Suppl 1), A72–A72. <https://doi.org/10.1136/EJHPHARM-2013-000276.200>
- [57] Sklenár, Z., Scigel, V., Horácková, K., & Slanar, O. (2013). Compounded preparations with nystatin for oral and oromucosal administration. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 70(4), 759–762.
- [58] Iglesias-Sancho, M., Llambí Mateos, F., & Salleras-Redonnet, M. (2020). Formulación magistral en patología de la mucosa oral. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111(10), 822–828. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2020.08.004>
- [59] Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th Edition). Pharmaceutical Press.
- [60] Xu, Y., Wang, C., Tam, K. C., & Li, L. (2004). Salt-assisted and salt-suppressed sol-gel transitions of methylcellulose in water. *Langmuir: The ACS Journal of Surfaces and Colloids*, 20(3), 646–652. <https://doi.org/10.1021/LA0356295>
- [61] Marriott, P. H., & John, E. G. (1973). Influence of electrolytes on the hydration of methylcellulose in solution. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 25(8), 633–639. <https://doi.org/10.1111/J.2042-7158.1973.TB10650.X>

- [62] Garcia, J. A. F., de Moura, M. R., & Aouadaa, F. A. (2019). Efeito do pH, espécie e concentração iônica na absorção de água de hidrogéis bionanocompósitos constituídos de cmc/paam/laponita rds. *Química Nova*, 42(8), 831–837. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170396>
- [63] Currie, B. J., & McCarthy, J. S. (2010). Permethrin and ivermectin for scabies. *The New England journal of medicine*, 362(8), 717–725. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0910329>
- [64] Mounsey, K. E., Holt, D., McCarthy, J., Currie, B. J., & Walton, S. F. (2008). Scabies: molecular perspectives and therapeutic implications in the face of emerging drug resistance. *Future Microbiology*, 3(1), 57–66. <https://doi.org/10.2217/17460913.3.1.57>
- [65] Salavastru, C. M., Chosidow, O., Boffa, M. J., Janier, M., & Tiplica, G. S. (2017). European guideline for the management of scabies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(8), 1248–1253. <https://doi.org/10.1111/JDV.14351>
- [66] RxList. (2022). *Stromectol (Ivermectin): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning*. Disponível em: <https://www.rxlist.com/stromectol-drug.htm#description> (acedido a 7 de julho de 2022)
- [67] UpToDate. (n.d.). *Ivermectin (systemic): Drug information*. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/ivermectin-systemic-drug-information> (acedido a 7 de julho de 2022)
- [68] Wang, M. K., Chin-Yee, B., Lo, C. K., Lee, S., El-Helou, P., Alowami, S., Gangji, A., & Ribic, C. (2019). Crusted scabies in a renal transplant recipient treated with daily ivermectin: A case report and literature review. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*, 21(3), e13077. <https://doi.org/10.1111/tid.13077>
- [69] Clark, S., & Alsubait, S. (2022). *Non Small Cell Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [70] Siddiqui, F., Vaqar, S., Siddiqui, AH. (2022). *Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [71] Myers DJ, Wallen JM. (2021). *Lung Adenocarcinoma*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [72] Travis, W. D., et al. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology*:

official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 6(2), 244–285. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>

[73] Aréchaga-Ocampo, E., Villegas-Sepulveda, N., et al. (2013). Biomarkers in Lung Cancer: Integration with Radiogenomics Data. *Oncogenomics and Cancer Proteomics - Novel Approaches in Biomarkers Discovery and Therapeutic Targets in Cancer*. <https://doi.org/10.5772/53426>

[74] Jain, A. S., Prasad, A., Pradeep, S., et al. (2021). Everything Old Is New Again: Drug Repurposing Approach for Non-Small Cell Lung Cancer Targeting MAPK Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, 11, 4011. <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.741326/BIBTEX>

[75] Frampton, G. M., Ali, S. M., Rosenzweig, M., et al. (2015). Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discovery*, 5(8), 850–860. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0285>

[76] MERCK. (2022). *Alterações MET*. Disponível em: <https://www.lookatmet.net/pt/home/met-alterations.html> (acedido a 27 de junho de 2022)

[77] Abbvie Oncology. (2022). *c-Met*. Disponível em: <https://www.abbviescience.com/oncology/biomarker-pathways/c-met> (acedido a 27 de junho de 2022)

[78] Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F., & Wong, K. K. (2014). Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nature Reviews. Cancer*, 14(8), 535. <https://doi.org/10.1038/NRC3775>

[79] Chalela, R., Curull, V., Enríquez, C., Pijuan, L., Bellosillo, B., & Gea, J. (2017). Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *Journal of Thoracic Disease*, 9(7), 2142–2158. <https://doi.org/10.21037/JTD.2017.06.20>

[80] SNS24. (2020). *Quimioterapia*. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/quimioterapia/> (acedido a 27 de junho de 2022)

[81] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2021). *Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células - Versão 7.2021*.

[82] Infarmed. (2021). *Lista de PAP*. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos> (acedido a 27 de junho de 2022)

- [83] Furtado, C. (2015). *Programa de Acesso Precoce e Partilha de Risco - Perspectiva do Regulador*. 9^{as} Jornadas de Farmácia Hospitalar: Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia_furtado_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf (acedido a 27 de junho de 2022)
- [84] Resumo das características do medicamento Tepmetko
- [85] Novartis Oncology for Health Care Professionals (2022). *Dosing & Administration | TABRECTA® (capmatinib) tablets*. Disponível em: <https://www.hcp.novartis.com/products/tabrecta/met-exon-14-skipping-mutation-nscic/dosing-administration/#dosing> (acedido a 25 de junho de 2022)
- [86] Osilla, E. V., Marsidi, J. L., & Sharma, S. (2022). *Physiology, Temperature Regulation*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507838/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [87] Enarson, M. C., Ali, S., Vandermeer, B., Wright, R. B., Klassen, T. P., & Spiers, J. A. (2012). Beliefs and expectations of Canadian parents who bring febrile children for medical care. *Pediatrics*, 130(4), e905–e912. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2140>
- [88] Vicens-Blanes, F., Miró-Bonet, R., & Molina-Mula, J. (2021). Analysis of Nurses' and Physicians' Attitudes, Knowledge, and Perceptions toward Fever in Children: A Systematic Review with Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18(23), 12444. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312444>
- [89] Zhao, Z. D., Yang, W. Z., Gao, C., Fu, X., Zhang, W., Zhou, Q., Chen, W., Ni, X., Lin, J. K., Yang, J., Xu, X. H., & Shen, W. L. (2017). A hypothalamic circuit that controls body temperature. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(8), 2042–2047. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616255114>
- [90] Cheshire W. P., Jr (2016). Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 196, 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.01.001>
- [91] Edwards, B. J., Reilly, T., & Waterhouse, J. (2009). Zeitgeber-effects of exercise on human circadian rhythms: What are alternative approaches to investigating the existence of a phase-response curve to exercise? *Biological Rhythm Research*, 40(1), 53–69. <https://doi.org/10.1080/09291010802067072>
- [92] SNS24. (2020). *Febre*. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/febre/#sec-3> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [93] Gleeson M. (1998). Temperature regulation during exercise. *International journal of sports medicine*, 19 Suppl 2, S96–S99. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971967>

- [94] Potts, N., & Mandelco, B. (2012). *Pediatric Nursing: Caring for Children and Their Families* (3 ed, p. 444).
- [95] Suarez, F., Nozariasbmarz, A., Vashae, D., & Öztürk, M. C. (2016). Designing thermoelectric generators for self-powered wearable electronics. *Energy & Environmental Science*, 9(6), 2099–2113. <https://doi.org/10.1039/C6EE00456C>
- [96] Barbi, E., Marzuillo, P., Neri, E., Naviglio, S., & Krauss, B. S. (2017). Fever in Children: Pearls and Pitfalls. *Children*, 4(9). <https://doi.org/10.3390/CHILDREN4090081>
- [97] Lemay, V., & Feret, B. (2020). Chapter 6: Fever. In *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care, 20th Edition*. The American Pharmacists Association. <https://doi.org/10.21019/9781582123172.ch6>
- [98] Mayo Clinic. (2022). *Thermometer basics: Taking your child's temperature*. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/infant-and-toddler-health/in-depth/thermometer/art-20047410> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [99] Temperature measurement in paediatrics. (2000). *Paediatrics & child health*, 5(5), 273–284. <https://doi.org/10.1093/pch/5.5.273>
- [100] Medical News Today. (2021). *Forehead thermometer accuracy: Explanation and comparison*. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/forehead-thermometer-accuracy> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [101] Syrkin-Nikolau, M. E., Johnson, K. J., Colaizy, T. T., Schrock, R., & Bell, E. F. (2017). Temporal Artery Temperature Measurement in the Neonate. *American journal of perinatology*, 34(10), 1026–1031. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601440>
- [102] Athamneh, L., El-Mughrabi, M., Athamneh, M., James Essien, E., Abughosh, S., & James, E. (2014). Parents Knowledge, Attitudes and Beliefs of Childhood F ttitudes and Beliefs of Childhood Fever Management in Jordan: a Cross-Sectional Study. *Journal of Applied Research on Children: Informing Policy for Journal of Applied Research on Children*, 5.
- [103] Balli, S., & Sharan, S. (2021). *Physiology, Fever*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562334/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [104] Aronoff, D. M., & Neilson, E. G. (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *The American Journal of Medicine*, 111(4), 304–315. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00834-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00834-8)

- [105] Wrotek, S., LeGrand, E. K., Dzialuk, A., & Alcock, J. (2020). Let fever do its job: The meaning of fever in the pandemic era. *Evolution, medicine, and public health*, 9(1), 26–35. <https://doi.org/10.1093/emph/eoaa044>
- [106] Evans, S. S., Repasky, E. A., & Fisher, D. T. (2015). Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews. Immunology*, 15(6), 335–349. <https://doi.org/10.1038/nri3843>
- [107] Davis, T. (2013). NICE guideline: feverish illness in children—assessment and initial management in children younger than 5 years. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 98(6), 232–235. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2013-304792>
- [108] Direção-Geral da Saúde. (2017). Orientação no 015/2017 - Febre na Criança e no Adolescente – Definição, Medição e Ensino aos Familiares/Cuidadores.
- [109] Przybyła, G. W., Szychowski, K. A., & Gmiński, J. (2020). Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 10.1111/1440-1681.13392. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13392>
- [110] Aronoff, D. M., & Neilson, E. G. (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *The American Journal of Medicine*, 111(4), 304–315. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00834-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00834-8)
- [111] Anderson, B. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18(10), 915–921. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9592.2008.02764.X>
- [112] Resumo das características do medicamento de Ben-u-ron 40 mg/ml xarope
- [113] Vyas, F. I., Rana, D. A., Patel, P. M., Patel, V. J., & Bhavsar, R. H. (2014). Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspectives in clinical research*, 5(1), 25–31. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.124567>
- [114] Dai, X., Dharmage, S. C., Abramson, M. J., Erbas, B., Bennett, C. M., Svanes, C., Hui, J., Axelrad, C., Lowe, A. J., & Lodge, C. J. (2020). Early life acetaminophen exposure, glutathione S-transferase genes, and development of adolescent asthma in a high-risk birth cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(5), 1035–1044.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.027>
- [115] Kloeden, B., Tham, D., Oakley, E., & Cheek, J. (2021). Community use of paracetamol and ibuprofen in children with fever. *Journal of paediatrics and child health*, 57(10), 1640–1644. <https://doi.org/10.1111/jpc.15580n>
- [116] Resumo das características do medicamento de Ib-u-ron 20mg/ml suspensão oral

- [117] Rainsford K. D. (2009). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 17(6), 275–342. <https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x>
- [118] Hersh, E. V., & Dionne, R. A. (2017). Nonopioid Analgesics. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry: Seventh Edition*, 257–275. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39307-2.00017-5>
- [119] Resumo das características do medicamento de Brufen Suspensão 20 mg/ml
- [120] Tan, E., Braithwaite, I., McKinlay, C., & Dalziel, S. R. (2020). Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 3(10), e2022398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22398>
- [121] Ziesenitz, V. C., Zutter, A., Erb, T. O., & van den Anker, J. N. (2017). Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months. *Paediatric drugs*, 19(4), 277–290. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0235-3>
- [122] Kanabar D. J. (2017). A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, 25(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0302-3>
- [123] Hay, A. D., Costelloe, C., Redmond, N. M., Montgomery, A. A., Fletcher, M., Hollinghurst, S., & Peters, T. J. (2008). Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, a1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1302>
- [124] Wong, T., Stang, A. S., Ganshorn, H., Hartling, L., Maconochie, I. K., Thomsen, A. M., & Johnson, D. W. (2013). Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009572.pub2>
- [125] Xixis, K. L., Samanta, D., & Keenaghan, M. (2022). *Febrile Seizure*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448123/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [126] NHS. (n.d.). *Febrile seizures*. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/febrile-seizures/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [127] Chapman, J., & Arnold, J. K. (2021). *Reye Syndrome*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526101/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- [128] Prymula, R., Siegrist, C. A., Chlibek, R., Zemlickova, H., Vackova, M., Smetana, J., Lommel, P., Kaliskova, E., Borys, D., & Schuerman, L. (2009). Effect of prophylactic

- paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 374(9698), 1339–1350. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61208-3)
- [129] Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e Sociedade Portuguesa de Pediatria. (2020). *Recomendações sobre Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação*.
- [130] Massignan, C., Cardoso, M., Porporatti, A. L., Aydinoz, S., De Luca Canto, G., Mezzomo, L. A. M., & Bolan, M. (2016). Signs and Symptoms of primary tooth eruption: A meta-analysis. *Pediatrics*, 137(3). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-3501/81436>
- [131] Bharucha, A. E., & Wald, A. (2019). Chronic Constipation. *Mayo Clinic proceedings*, 94(11), 2340–2357. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.031>
- [132] INFARMED. (n.d.). *Produtos-fronteira entre Suplementos alimentares e Medicamentos*. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEME NTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [133] Franz G. (1993). The senna drug and its chemistry. *Pharmacology*, 47 Suppl 1, 2–6. <https://doi.org/10.1159/000139654>
- [134] Decreto-Lei n.º 176/2006. (30 de agosto 2006). *Diário Da República*. Portugal. <https://files.dre.pt/1s/2006/08/16700/62976383.pdf>
- [135] INFARMED. (n.d.). *Produtos-fronteira entre Suplementos alimentares e Medicamentos*. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEME NTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [136] Decreto-Lei n.º 136/2003. (28 de junho 2003). *Diário Da República*. Portugal. <https://files.dre.pt/1s/2003/06/147a00/37243728.pdf>
- [137] INFARMED. (2017). Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas. *Boletim de Farmacovigilância*, 21. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FFncia%2C%2BVolume%2B21%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde %2B2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [138] Bharucha, A. E. (2007). Constipation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 21(4), 709–731. <https://doi.org/10.1016/J.BPG.2007.07.001>

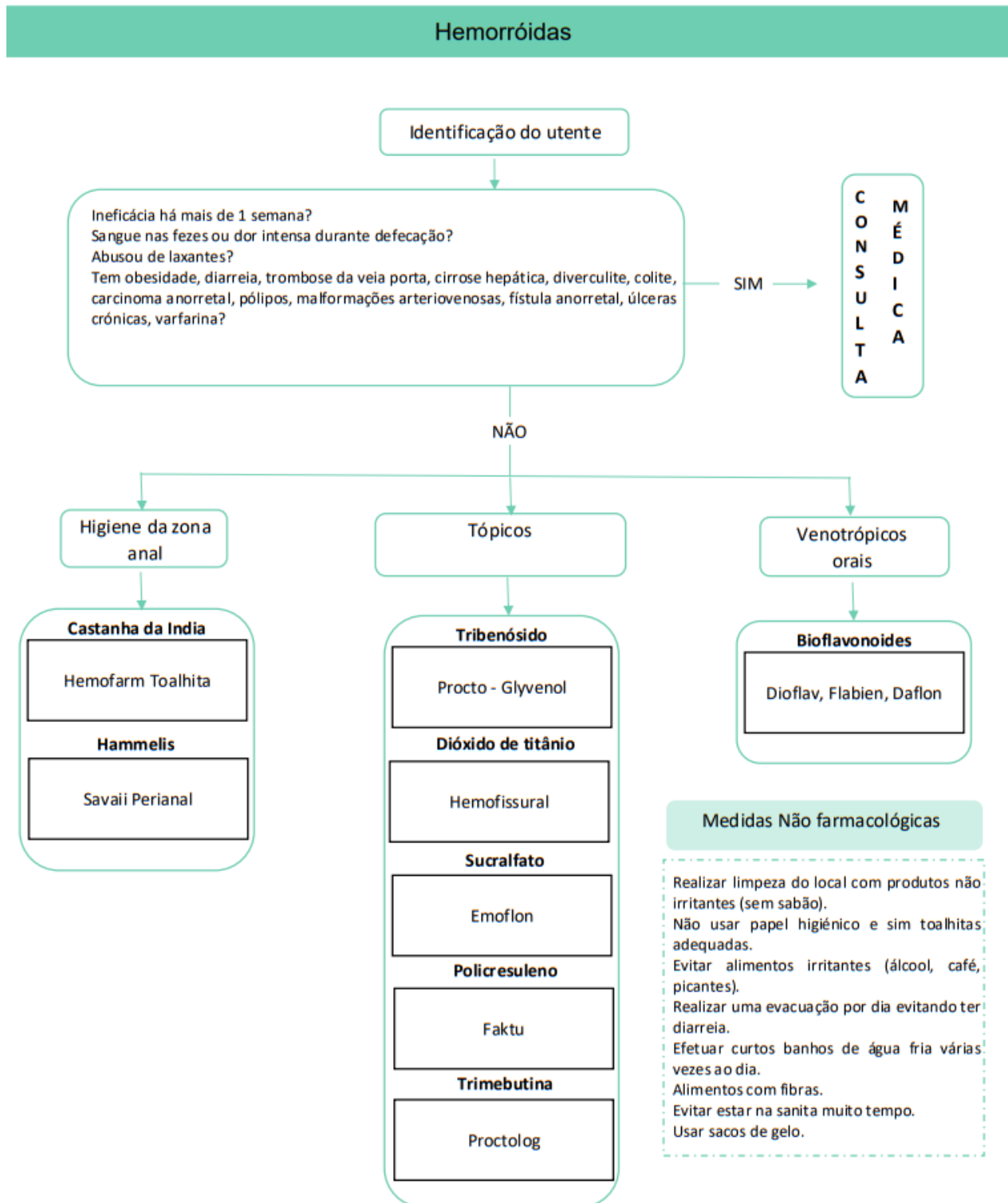
- [139] Bardsley A. (2017). Assessment and treatment options for patients with constipation. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 26(6), 312–318. <https://doi.org/10.12968/bjon.2017.26.6.312>
- [140] Kang, S. J., Cho, Y. S., Lee, T. H., Kim, S. E., Ryu, H. S., Kim, J. W., Park, S. Y., Lee, Y. J., Shin, J. E., & Constipation Research Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility (2021). Medical Management of Constipation in Elderly Patients: Systematic Review. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 27(4), 495–512. <https://doi.org/10.5056/jnm20210>
- [141] Ribas, Y., Saldaña, E., Martí-Ragué, J., & Clavé, P. (2011). Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. *Diseases of the colon and rectum*, 54(12), 1560–1569. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31822cb5c2>
- [142] Shin, G. H., Toto, E. L., & Schey, R. (2015). Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *The American journal of gastroenterology*, 110(4), 521–530. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.76>
- [143] Cullen, G., & O'Donoghue, D. (2007). Constipation and pregnancy. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 21(5), 807–818. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.05.005>
- [144] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2018). *Treatment for Constipation*. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/constipation/treatment> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [145] Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F., & Spiller, R. C. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 130(5), 1480–1491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>
- [146] Ramkumar, D., & Rao, S. S. (2005). Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *The American journal of gastroenterology*, 100(4), 936–971. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40925.x>
- [147] Farinde, A. (2020). *Laxatives, Stool Softeners, and Prokinetic Agents*. Medscape. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/2172208-overview> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [148] Oladeji, O. S., Adelowo, F. E., & Oluyori, A. P. (2021). The genus *Senna* (Fabaceae): A review on its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *South African Journal of Botany*, 138, 1–32. <https://doi.org/10.1016/J.SAJB.2020.11.017>
- [149] Infarmed. (2008). Monografia do Sene da Índia, fruto. In *Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial*.

- [150] Infarmed. (2008). Monografia do Sene de Alexandria, fruto. In *Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial*.
- [151] Infarmed. (2008). Monografia do Sene, folha. In *Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial*.
- [152] European Medicines Agency. (n.d.). *Sennae folium*. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/sennae-folium> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [153] European Medicines Agency. (n.d.). *Sennae fructus*. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/sennae-fructus> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [154] Alshehri, M. M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Tutuncu, S., Aydar, E. F., Topkaya, C., Mertdinc, Z., & et al. (2022). A Review of Recent Studies on the Antioxidant and Anti-Infectious Properties of *Senna* Plants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 6025900. <https://doi.org/10.1155/2022/6025900>
- [155] Ahmed, S. I., Hayat, M. Q., Tahir, M., Mansoor, Q., Ismail, M., Keck, K., & Bates, R. B. (2016). Pharmacologically active flavonoids from the anticancer, antioxidant and antimicrobial extracts of *Cassia angustifolia* Vahl. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 460. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1443-z>
- [156] Proença da Cunha, A. (2014). Capítulo 15 - Compostos quinónicos: Antraquinonas e Naftoquinonas. In *Farmacognosia e Fitoquímica* (pp. 322–336).
- [157] Bone, K., & Mills, S. (2013). Principles of herbal pharmacology. In *Principles and Practice of Phytotherapy* (pp. 17–82). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06992-5.00002-5>
- [158] Segura, M. A. M., & Bachiller Rodríguez, L. I. (2007). Revisión de la literatura sobre la toxicidad del sen. *Revista de Fitoterapia*, 7(1), 31–41.
- [159] Zu, X., Nagle, D. G., Zhou, Y. D., & Zhang, W. (2018). Chapter 5 -Application of Intestinal Flora in the Study of TCM Formulae. In *Systems Biology and Its Application in TCM Formulas Research* (pp. 97–112). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812744-5.00005-9>
- [160] European Medicines Agency. (n.d.). *European Union herbal monograph on Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl) 1, *folium*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-senna-alexandrina-mill-cassia-senna-l-cassia-angustifolia-vahl_en-0.pdf (acedido a 13 de julho de 2022)

- [161] Malik, E. M., & Müller, C. E. (2016). Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Medicinal research reviews*, 36(4), 705–748. <https://doi.org/10.1002/med.21391>
- [162] Drugs.com. (n.d.). *Senna Disease Interactions*. Disponível em: <https://www.drugs.com/disease-interactions/senna.html> (acedido a 13 de julho de 2022)
- [163] Nessler, F., Simar-Meintières, S., Ficheux, H., & Marzin, D. (2009). Aloe-emodin-induced DNA fragmentation in the mouse in vivo comet assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 678(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/J.MRGENTOX.2009.06.004>
- [164] Faber, P., & Strenge-Hesse, A. (1989). Sennahaltiges Laxans: Übertritt in Muttermilch? [Senna-containing laxatives: excretion in the breast milk?]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 49(11), 958–962. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1036117>
- [165] Resumo das características do medicamento, BEKUNIS® CHÁ 0
- [166] Haoudar, A., Chekhlabi, N., El Kettani, C., & Dini, N. (2021). Acute Hepatitis and Pancytopenia in a Child With Chronic Abuse of Senna. *Cureus*, 13(1), e12436. <https://doi.org/10.7759/cureus.12436>
- [167] Vanderperren, B., Rizzo, M., Angenot, L., Haufroid, V., Jadoul, M., & Hantson, P. (2005). Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. *The Annals of pharmacotherapy*, 39(7-8), 1353–1357. <https://doi.org/10.1345/aph.1E670>
- [168] Drugs.com. (n.d.). *Senna Drug Interactions*. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/senna-index.html> (acedido a 13 de julho de 2022)

Anexos

Anexo I – Fluxograma de Indicação Terapêutica



Anexo II – Certificado em ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)



Hereby Certifies that

SOFIA SILVA SANROQUE

has completed the e-learning course

**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**

with a score of

94%

on

08/07/2022

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

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



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 357df4b6-2224-4ed7-ace4-bdcdf6c477bc Version number 0

Anexo III – Formulação Suspensão bucal com nistatina a 100000 UI/mL e lidocaína a 2%

Forma Farmacêutica

Suspensão bucal – É uma preparação líquida em multidose constituída por uma suspensão destinada a ser aplicada na cavidade bucal.¹ A suspensão é constituída por duas fases, a fase interna é composta por partículas sólidas insolúveis na fase externa (líquida ou semissólida). As substâncias ativas são praticamente insolúveis no veículo, segundo as suas monografias da FP9. As suspensões podem ter um sedimento que deve ser dispersível com agitação facilmente e manter-se homogênea durante algum tempo, para garantir a administração da dose certa.²

Formulação

A nistatina, em suspensões aquosas, começa a diminuir a atividade logo após preparação. Para otimizar a estabilidade da nistatina, o intervalo de pH recomendado é de 5,0 a 7,0, contudo, sabe-se que pH ligeiramente alcalino não afeta a estabilidade e confere maior eficácia antifúngica. Assim, suspensão será ligeiramente alcalinizada com bicarbonato de sódio.³ A luz, calor e oxigênio vão promover a decomposição, assim, ter em atenção a isso durante a realização da técnica de preparação.⁴

Uma suspensão pode conter adjuvantes como suspensores, molhantes, flocculantes, conservantes, edulcorantes, antioxidantes, aromatizantes.⁵ Como agente suspensor, escolhi a carboximetilcelulose sódica que a 1% permite viscosidade para diminuir a velocidade de sedimentação das substâncias ativas, e mantê-las em suspensão após agitação. Não apresentando os problemas anteriormente descritos da metilcelulose (na Atividade 1).⁶

Dos possíveis agentes molhantes, achei a glicerina mais interessante uma vez que, numa concentração menor que 20%, permite ser conservante (impedindo o crescimento microbiano), agente molhante (favorecendo a dispersão das substâncias ativas) e edulcorante (permite disfarçar o sabor da nistatina).⁶ Assim, apresento a composição quantitativa e qualitativa desta suspensão na Tabela 1, para além das funções de cada constituinte.

Tabela 1 - Composição da Suspensão bucal com nistatina a 100000 UI/mL e lidocaína a 2%

Composição Qualitativa	Composição Quantitativa (100 mL)	Função
Carboximetilcelulose sódica	1 g	Agente suspensor
Glicerina	15 g	Agente molhante, conservante, edulcorante
Cloreto de sódio a 0,9%	0.89 mL	Eletrólito
Nistatina 5 000 000 U.I./g	2 g	Antifúngico
Cloridrato de Lidocaína	2 g	Anestésico
Bicarbonato de sódio	q.b	Alcalinizante
Essência de hortelã	q.b	Aromatizante
Água purificada	q.b.p 100 mL	Veículo

Técnica de preparação^{5, 7}

1. Verificar estado de limpeza do material.
2. Pesar o cloridrato de lidocaína e dissolver em cerca de 2/3 água purificada.
3. Pesar a carboximetilcelulose sódica, transferir para almofariz de porcelana e adicionar aos poucos a lidocaína dissolvida com agitação, até gelificar.
4. Pesar a glicerina, o cloreto de sódio, o aromatizante e a nistatina por último. Homogeneizar-los.
5. Adicionar a mistura da glicerina à carboximetilcelulose sódica e homogeneizar.
6. Alcalinizar com bicarbonato de sódio e ir verificando pH.
7. Transferir para proveta rolhada, lavar o almofariz com água e perfazer os 100 mL com água. Agitar.
8. Fazer acondicionamento em frasco conta-gotas e rotular.

Condições de conservação

Conservar em embalagem bem fechada, ao abrigo da luz e no frigorífico. A nistatina pode apresentar maior estabilidade quando conservada entre 2-8°C.³ Para além disto, é o que o FGP recomenda para preparações líquidas com água, preparadas com s.a. no estado sólido.

Prazo de utilização

De acordo com as “Normas gerais para a atribuição de prazos de utilização aos medicamentos manipulados” do FGP, para preparações líquidas com água preparadas com s.a. no estado sólido, o prazo de utilização do medicamento manipulado não deve ser superior a 14 dias. Não existem dados publicados sobre a sua estabilidade, sendo uma fórmula magistral (não se encontra em nenhuma farmacopeia ou Formulário).⁵ Para além disso, sabe-se que a nistatina diminui a estabilidade em suspensão aquosa ao longo do tempo.

3

*Ensaio de verificação*⁵

- Características organoléticas: Cor - Amarelado
Sabor - Hortelã
Odor - Hortelã
Aspetto - sedimento facilmente dispersível
- pH – 6,0 a 8,0 - para otimizar a estabilidade da nistatina e eficácia antifúngica, os intervalos de valores de pH recomendados são de 5,0 a 7,0 e 6,0 a 8,0 respetivamente. Sendo que, estudos demonstram que o pH ligeiramente alcalino não afeta a estabilidade e mantém a eficácia.³
- Conformidade com a definição da monografia “Preparações Bucais” da FP9.
- Quantidade – Conformidade com quantidade a preparar

Bibliografia

- [1] *Standard Terms*. Disponível em: https://standardterms.edqm.eu/browse/get_concepts_by/ISI/PDF (Acedido a 26 de junho de 2022)
- [2] Infarmed. (2008). Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial.
- [3] Vermerie, N., Malbrunot, C., Azar, M., & Arnaud, P. (1997). Stability of nystatin in mouthrinses; effect of pH, temperature, concentration and colloidal silver addition, studied using an in vitro antifungal activity. *Pharmacy World and Science*, 19(4), 197–201. <https://doi.org/10.1023/A:1008664917377>
- [4] National Center for Biotechnology Information. (2022). *Nystatin* - PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nystatin#section=Stability-Shelf-Life> (Acedido a 26 de junho de 2022)
- [5] Barbosa, C. M. (Coord). (2005). Formulário Galénico Português. *CETMED – ANF*
- [6] Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th Edition). *Pharmaceutical Press*.
- [7] Sklenár, Z., Scigel, V., Horáková, K., & Slanar, O. (2013). Compounded preparations with nystatin for oral and oromucosal administration. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 70(4), 759–762.

Anexo IV – Apresentação PowerPoint do Caso Clínico no CHUPorto

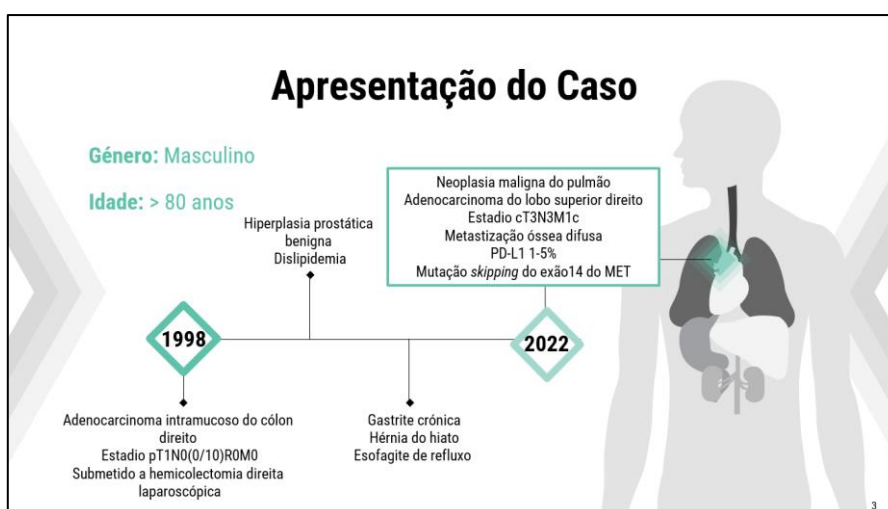
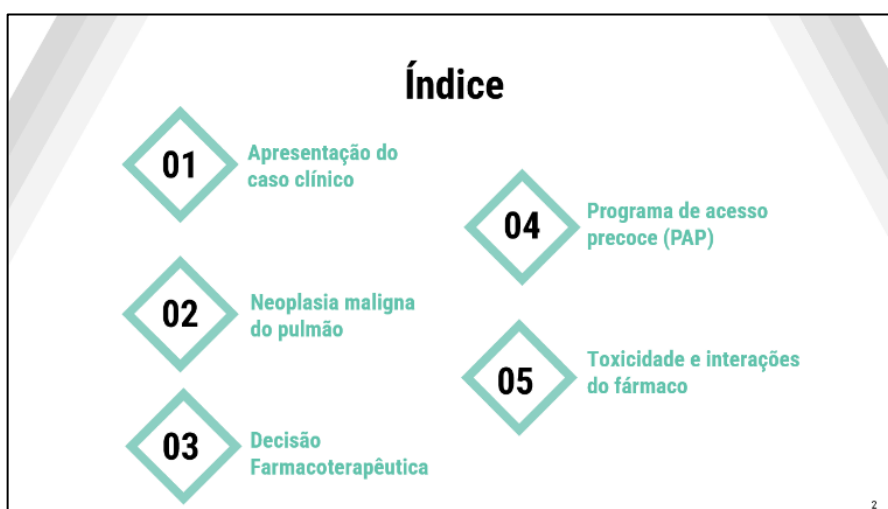


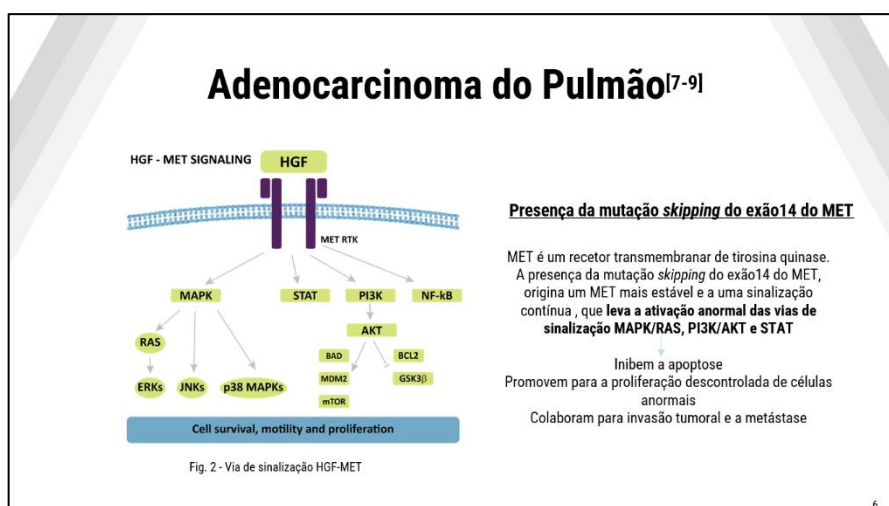
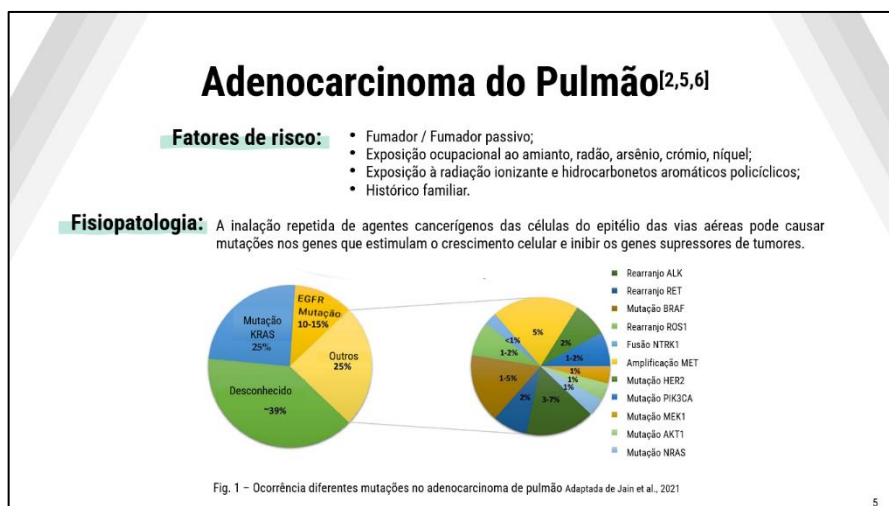
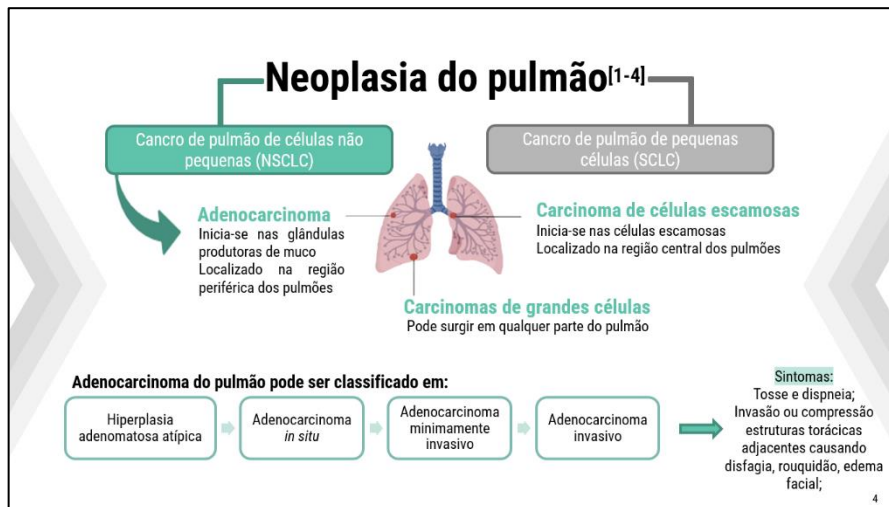
Caso Clínico sobre Neoplasia maligna do pulmão

No âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do CHUPorto

Sob orientação da Dr.ª Bárbara Santos

Ana Rodrigues | Inês Santos | Sofia Sanroque | Tatiana Gonçalves
Maio - Junho 2022





Adenocarcinoma do Pulmão^[2]

Estadiamento:

Adenocarcinoma do Pulmão, do lobo superior direito, estadió **cT3N3M1c**. Apresentava metastização óssea difusa.

Estádio IVB.

Qualquer T, qualquer N, M1c.

- Tumor (T)** → **T3** Ou mede 5 - 7 cm.
Ou há mais que um tumor no mesmo lobo do pulmão
Ou o cancro cresceu em uma ou mais dessas estruturas: na parede torácica, no nervo frênico, no pericárdio.
- Nódulo (N)** → **N3** Envolvimento de nódulos linfáticos ou no lado oposto onde o tumor se originou, ou acima da clavícula ou topo do pulmão.
- Metástase (M)** → **M1c** Múltiplas metástases extratorácicas, ou seja, há mais de uma zona tumoral em um ou vários órgãos, como fígado, cérebro e ossos.

7

Decisão Farmacoterapêutica^[10]

A proposta inicial foi a realização de **Quimioterapia Paliativa**.



Quimioterapia Paliativa

Utilizada em tumores de estadió avançado, com o objetivo de:

- Melhorar a qualidade de vida
- Aumentar a sobrevida
- Controlo dos sintomas

Qualquer terapêutica sistémica não dirigida, além de promover a destruição de **células cancerígenas** promove também a de **células saudáveis**, devido à falta de seletividade.

Efeitos Adversos mais comuns:

- Perturbações Gastrointestinais (vómitos, náuseas, diarreia)
- Cansaço
- Anemia
- Infecções Recorrentes
- Alopecia
- Perda de Sensibilidade

Características Individuais:

- Idade
- Diagnósticos Clínicos: Gastrite Crónica, Hérnia do Hiato, Esofagite de Refluxo
- Testes Mutagénicos e Determinação de Biomarcadores

+

Terapêutica Dirigida

8

Decisão Farmacoterapêutica^[11-13]



Terapêutica Dirigida

Esta terapêutica utiliza fármacos dirigidos que visam destruir seletivamente as **células cancerígenas**, preservando desta forma, as **células saudáveis**.

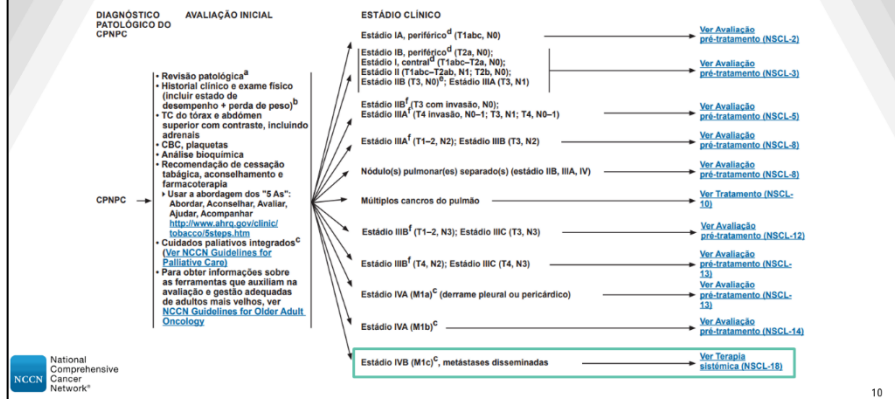
Envolve por norma uma característica específica do tumor ou do doente, nomeadamente uma **biomarcador** como uma **mutação**, que o torne sensível a um determinado tratamento.

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature: e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair
5	Dead

Legível para realização do tratamento proposto.

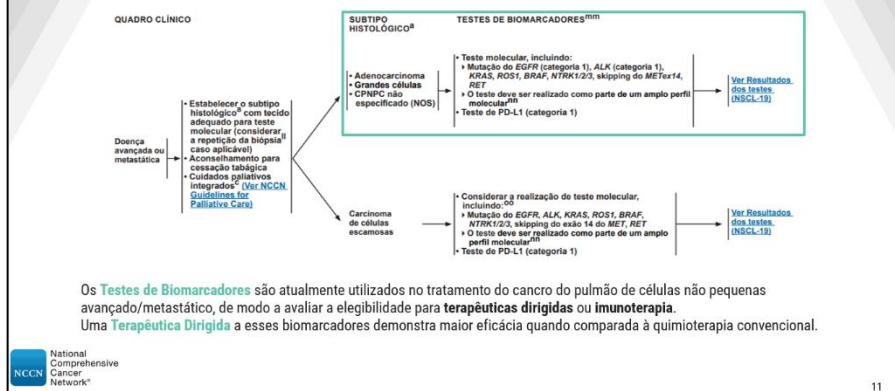
9

Decisão Farmacoterapêutica^[14]



10

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]



11

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]

RESULTADOS DOS TESTES^{ll,mm}

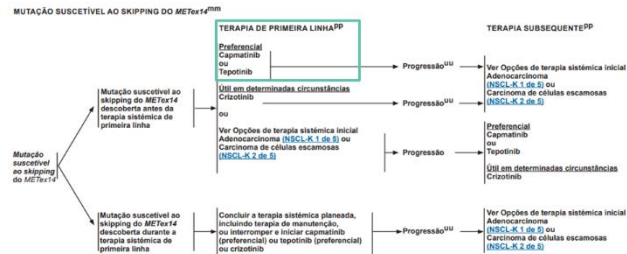
Mutação do EGFR positiva (por ex., deleção do exão 19 ou L858R)	NSCL-20
Mutação de inserção do exão 20 do EGFR positiva	NSCL-23
Mutação do KRAS G12C positiva	NSCL-24
Rearranjo do ALK positivo	NSCL-25
Rearranjo do ROS1 positivo	NSCL-28
Mutação V600E do BRAF positiva	NSCL-29
Fusão do gene NTRK1/2/3 positiva	NSCL-30
Mutação suscetível ao skipping do METex14 positiva	NSCL-31
Rearranjo do RET positivo	NSCL-32
PD-L1 ≥50% e negativo para os biomarcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-33
PD-L1 ≥1%-49% e negativo para os biomarcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-34
PD-L1 <1% e negativo para os biomarcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-35

As **mutações skipping no METex14**, constituem o **biomarcador preditivo** mais bem definido para o tratamento com inibidores de tirosinacinas. Estas mutações ocorrem em cerca de 3 a 4% dos pacientes com **adenocarcinomas**.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

12

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]



O **Capmatinib** e o **Tepotinib** são ambas terapêuticas de primeira linha consideradas em pacientes com doença avançada. Constituem **inibidores das tirosinacinasas** que impedem a ligação do ATP de forma a evitar a fosforilação/ativação do recetor.

Programa de Acesso Precoce (PAP)^[16,17]

Obrigatoriedade de apresentação do pedido de autorização de utilização exceção (AUE)

Utilização de medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) OU que já tendo uma AIM, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias.



Inexistência de alternativa terapêutica

Acesso a medicamentos inovadores

Sem custos para o SNS

Obtenção de informação clínica de apoio aos decisores para os contratos de financiamento do SNS

Enquadramento do PAP disponível^[18]

Adenocarcinoma do pulmão no estadio IV, com PD-L1 1-5% e mutação skipping do exão14 do MET



Tepotinib
Capmatinib

PAP

Nome do medicamento	Tepotinib
DCI	Tepotinib
Decisão sobre o PAP	Defendo
Data de decisão	23/03/2022
População alvo/Indicação terapêutica em que foi aprovado/Indefido o PAP	Tepotinib em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com alterações que resultam em skipping no exão 14 do gene do fator de transição epitélio-mesénquima (METex14), que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia contendo platina, nos doentes que não são elegíveis para tratamento com outros medicamentos contendo imunoterapia e quimioterapia contendo platina
N.º de doentes incluídos	15
Condições/Observações	PAP ativo sem custos

Enquadramento do PAP disponível^[19]

Informação Geral	
Substância Ativa/DCI:	Tepotinib
Nome do Medicamento:	Tepmetko
Titular de AIM:	Merck Europe B.V.
Via(s) de Administração:	Via oral
Número de Processo:	EMEA/H/C/5524
Forma Farmacéutica:	Comprimido revestido por película
Dosagem:	225 mg
Genérico:	Não
Grupo de Produto:	Nova substância activa - indicações obrigatórias
Margem Terapêutica Estreita:	Não
Estado	
AIM:	Autorizado
Data:	16/02/2022
Classificação	
Classificação Quanto à Dispensa:	MSRM restrita i
Classificação ATC:	L01 - ANTINEOPLASTIC AGENTS
Duração do Tratamento:	Longa Duração
Classificação Estupor:	
Classificação Farmacoterapêutica:	

Utilização para a condição clínica do doente, tendo em conta não haver alternativa terapêutica.

16

Enquadramento do PAP disponível^[20]

Informação Geral	
Substância Ativa/DCI:	Capmatinib
Nome do Medicamento:	Tabrecta
Titular de AIM:	Novartis Europharm Limited
Via(s) de Administração:	Via oral
Número de Processo:	EMEA/H/C/4845
Forma Farmacéutica:	Comprimido revestido por película
Dosagem:	150 mg
Genérico:	Não
Grupo de Produto:	Nova substância activa - indicações obrigatórias
Margem Terapêutica Estreita:	Não
Estado	
AIM:	Autorizado
Data:	20/06/2022
Classificação	
Classificação Quanto à Dispensa:	MSRM restrita i
Classificação ATC:	L01EX17 - capmatinib
Duração do Tratamento:	Longa Duração
Classificação Estupor:	Não se aplica
Classificação Farmacoterapêutica:	16.1.8 - Inibidores das tirosinases

17

Enquadramento do PAP disponível

Posologia^[21,22,23]

Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)

2 comprimidos
1 vez por dia



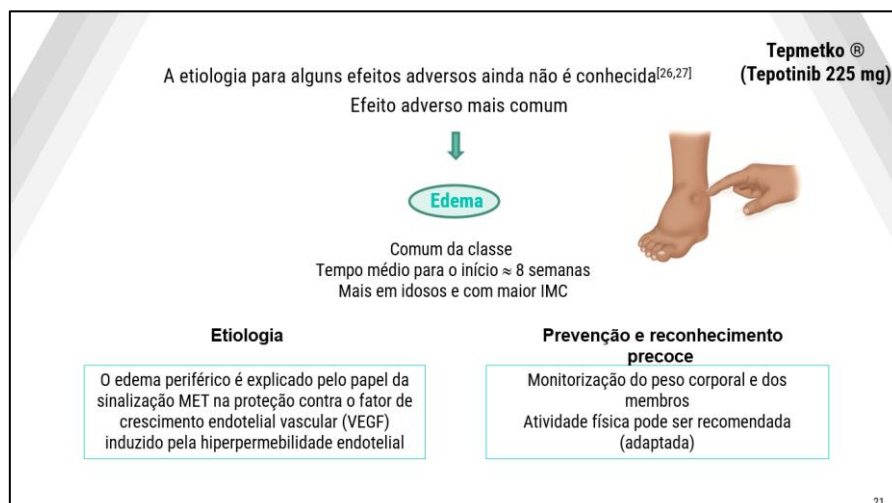
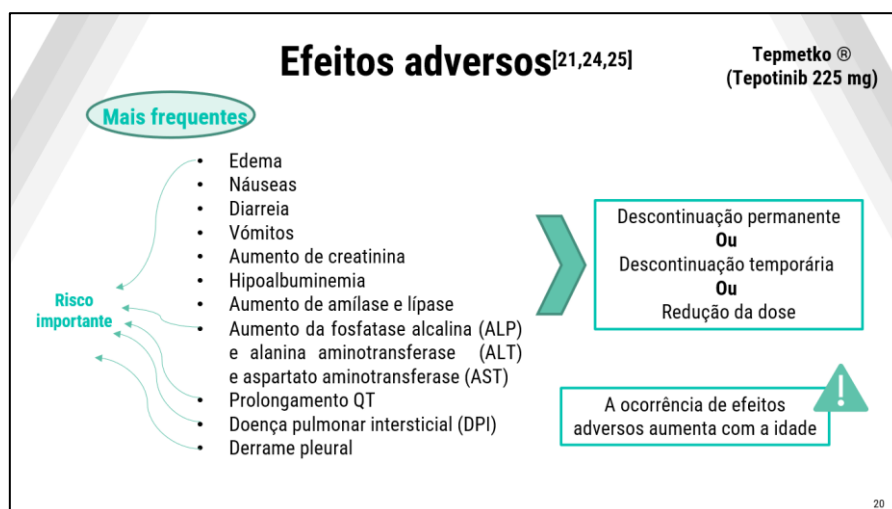
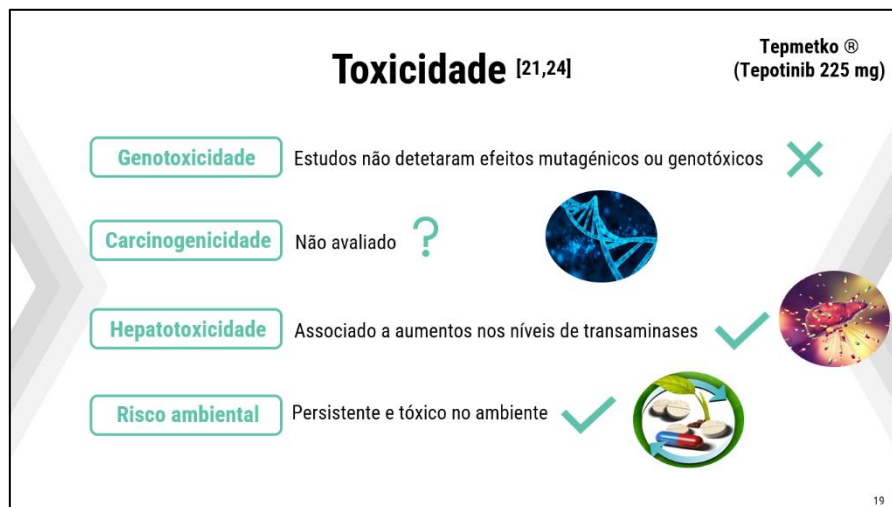
Maior adesão
à terapêutica

Tabrecta®
(Capmatinib 200 mg)

2 comprimidos
2 vezes por dia



18



**Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)**

Pleural effusion

- Conduct thoracentesis and cytological testing to rule out malignant effusion.
- Other concomitant therapies and/or treatments should be considered as potential sources of pleural effusion.

ILD

- Although rare, monitor patients for signs of ILD throughout treatment duration and beyond, and consider previous treatments.
- Rule out other causes of ILD, including lung function, bronchodilator response, spirometry.
- Discontinue MET inhibitor treatment.
- Consider referral to pulmonary specialist.
- Rule out other causes of ILD.
- Consider efficacy – Japanese patients may be more likely to develop ILD than non-Japanese patients.

Hypoalbuminemia

- Monitor for reductions in albumin without stabilization.
- High protein diets may not be effective.
- Active treatment of hypoalbuminemia may provide transient benefits and/or prevent deterioration.
- Etiology unknown.

Peripheral edema

- Monitor all patients for symptomatic edema following MET inhibitor treatment.
- Monitor skin for rashes.
- Consider prophylactic measures.
- Consider MET inhibitor dose reduction, and interruption or treatment change.
- Consider diuretic and/or corticosteroid treatment.
- Lymphatic drainage manual or mechanical may be required.
- Peripheral edema is a cumulative, late-onset adverse event.
- Consider whether other medications might cause peripheral edema.
- Rule out systemic causes of edema.

GI disturbances

- GI events may be reduced when MET TKIs are taken with food.
- Diarrhea can usually be managed by standard antidiarrheal therapies.
- Ensure that there are no underlying reasons for GI disturbance, and treat non-MET TKI-related causes of GI disturbance appropriately as needed.
- Although symptoms are usually low grade, proactive management should be considered to minimize the impact on quality of life.

Increased liver transaminases and phosphatases

- Proactively monitor liver function.
- Consider MET inhibitor dose reduction or interruption.
- Switch MET TKIs.
- Most events are low grade and reversible.
- In asymptomatic patients, transaminase increase may not require dose reduction or interruption.

Increased creatinine

- Transient MET inhibitor-related increased creatinine may indicate creatinine transporter inhibition rather than renal impairment.
- Consider reduction rather than creatinine-driven GFR.
- It is reversible and usually self-limiting.
- Close and frequent monitoring in early months of therapy will help identify clinically relevant increases in creatinine.
- Before deciding on an intervention based upon increased creatinine levels, check GFR using non-creatinine measures.
- Consider MET inhibitor dose reduction or interruption.
- If clinically relevant increases in creatinine levels, or persistent renal function, is identified.
- Refer to a nephrologist for assistance with decreasing GFR.
- Non-clinically relevant increases and plateau in creatinine levels might be expected with MET inhibitor use.

GI disturbances

- GI events may be reduced when MET TKIs are taken with food.
- Diarrhea can usually be managed by standard antidiarrheal therapies.
- Ensure that there are no underlying reasons for GI disturbance, and treat non-MET TKI-related causes of GI disturbance appropriately as needed.
- Although symptoms are usually low grade, proactive management should be considered to minimize the impact on quality of life.

Monitorização dos efeitos adversos^[26,27]

22

Interações associadas ao fármaco^[28]

Fármaco - Alimento

Os alimentos ajudam a **absorção** do tepotinib na corrente sanguínea

↓

Aumenta a AUC cerca de 1,6 vezes e a C_{máx} para o dobro

↓

Tomar com alimentos

Fármaco - Doença

DPI
Disfunção hepática
Disfunção renal

↓

Não apresentadas pelo doente

✗

**Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)**

23

Fármaco - Fármaco^[21,26]

Na distribuição - tepotinib é substrato da glicoproteína P (gp-P)

Indutores das CYP e da gp-P – evitar
(carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hiperico) Diminuem a exposição ao tepotinib

Inibidores potentes da CYP3A e inibidores da gp-P – evitar
(itraconazol, cetoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) Aumentam a exposição ao tepotinib Aumenta a incidência e a intensidade de reações adversas

Inibidores da gp-P que não são inibidores potentes da CYP3A
(quinidina, verapamilo)

Na biotransformação - tepotinib e o seu metabolito inibem a gp-P, a BCRP, o OCT1 e 2 e o MATE1 e 2

Substratos da gp-P – ajustar dose
(dabigatran etexilato, digoxina, aliscireno, everolimus, sirolimus) Aumenta AUC e C_{máx} do fármaco sensível à gp-P

Substratos da BCRP (proteína de resistência ao cancro da mama)
(rosuvastatina, metotrexato, topotecano) Inibição do transporte de substratos da BCRP

Substrato dos OCT e dos MATE
(metformina) Altera a exposição de substratos dos transportadores OCT1 e 2 e MATE1 e 2

Monitorização reações adversas

24

Referências bibliográficas (estilo APA)

1. Clark, S., & Alsubait, S. (2022). *Non Small Cell Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/> (acedido a 27 de junho de 2022)
2. Siddiqui, F., Vaqar, S., Siddiqui, AH. (2022). *Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> (acedido a 27 de junho de 2022)
3. Myers DJ, Wallen JM. (2021). *Lung Adenocarcinoma*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/> (acedido a 27 de junho de 2022)
4. Travis, W. D., et al. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(2), 244–285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252716/> (acedido a 27 de junho de 2022)
5. Aréchaga-Ocampo, E., et al. (2013). Biomarkers in Lung Cancer: Integration with Radiogenomics Data. In C. López-Camarillo, & E. Aréchaga-Ocampo (Eds.), *Oncogenomics and Cancer Proteomics - Novel Approaches in Biomarkers Discovery and Therapeutic Targets in Cancer*. IntechOpen. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/43634> (acedido a 28 de junho de 2022)
6. Jain, A., Prasad, A., Pradeep, S., Dharmashekar, C., Achar, R., & Silina, E. et al. (2021). Everything Old Is New Again: Drug Repurposing Approach for Non-Small Cell Lung Cancer Targeting MAPK Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, 11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526962/> (acedido a 28 de junho de 2022)
7. Frampton, G., Ali, S., Rosenzweig, M., Chmielecki, J., Lu, X., & Bauer, T. et al. (2015). Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discovery*, 5(8), 850-859. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971938/> (acedido em 27 de junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

8. Look at met.(2022). Alterações MET. Disponível em: <https://www.lookatmet.net/pt/home/met-alterations.html> (acedido a 27 de junho de 2022)
9. AbbVie Oncology.(2022). c-Met Proto-oncogene. Disponível em: <https://www.abbvie.com/oncology/biomarker-pathways/c-met> (acedido a 27 de junho de 2022)
10. SNS24.(2022). Quimioterapia. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/quimioterapia/> (acedido a 28 de Junho de 2022)
11. SNS24.(2022).Terapêutica alvo. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/terapeutica-alvo/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
12. Azam, F., Latif, M. F., Farooq, A., Tirmazy, S. H., AlShahrani, S., Bashir, S., & Bukhari, N. (2019). Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case reports in oncology*, 12(3), 728–736. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6792476/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
13. ECOG Performance Status Scale – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
14. NCCN Guidelines Versão 7.2021 Câncer do Pulmão de Não-Pequenas Células
15. Drusbosky, L. M., Dawar, R., Rodriguez, E., & Ikpeazu, C. V. (2021). Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 129. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381548/#CR4> (acedido a 1 de Julho de 2022)
16. Deliberação 139/CD/2014 do Infarmed. (2014)
17. Furtado, C. (2015). Programa de Acesso Precoce e Partilha de Risco - Perspectiva do Regulador. 9^{as} Jornadas de Farmácia Hospitalar: Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia_furtado_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf (acedido a 26 de junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

18. Infarmed.(2021). Lista de PAP. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos> (acedido a 25 de junho de 2022)
19. Infarmed.(2021). Tepotinib. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 26 de junho de 2022)
20. Infarmed.(2021). Capmatinib. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 26 de junho de 2022)
21. Infarmed.(2021). *Resumo das características do medicamento Tepmetko*. Disponível em: <https://www.hcp.novartis.com/products/tabrecta/met-exon-14-skipping-mutation-nscic/dosing-administration/#dosing> (acedido a 25 de junho de 2022)
22. Novartis Oncology for Health Care Professionals (2022). *Dosing & Administration | TABRECTA® (capmatinib) tablets*. Disponível em: <https://www.hcp.novartis.com/products/tabrecta/met-exon-14-skipping-mutation-nscic/dosing-administration/#dosing> (acedido a 25 de junho de 2022)
23. Drugs.com.(2021). Capmatinib Dosage. Disponível em: <https://www.drugs.com/dosage/capmatinib.html> (acedido a 27 de junho de 2022)
24. European Medicines Agency. *Summary of the Risk Management Plan for TEPMETKO (tepotinib)*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/summary-of-risk-management-plan/summary-of-risk-management-plan-summary_en.pdf (acedido a 27 de junho de 2022)
25. Takamori, S., Matsubara, T., Fujishita, T., Ito, K., Toyozawa, R., Seto, T., Yamaguchi, M., & Okamoto, T. (2021). Dramatic intracranial response to tepotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring MET exon 14 skipping mutation. *Thoracic cancer*, 12(6), 978–980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33533182/> (acedido a 26 junho 2022)
26. Cortot, A., Le, X., Smit, E., Viteri, S., Kato, T., Sakai, H., Park, K., Camidge, D. R., Berghoff, K., Vlassak, S., & Paik, P. K. (2022). Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review. *Clinical lung cancer*, 23(3), 195–207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272955/> (acedido a 27 junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

27. Veillon, R., Sakai, H., Le, X., Felip, E., Cortot, A. B., Smit, E. F., Park, K., Griesinger, F., Britschgi, C., Wu, Y. L., Melosky, B., Bajjal, S., Jr, G. C., Sedova, M., Berghoff, K., Otto, G., & Paik, P. K. (2022). Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. *Clinical lung cancer*, 23(4), 320–332. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35466070/> (acedido a 27 junho de 2022)
28. Drugs.com.(2021). *Tepotinib. Uses, Side Effects and Warnings*. Disponível em: [Tepotinib Uses, Side Effects & Warnings - Drugs.com](#) (acedido a 27 de junho de 2022)

Obrigada pela atenção!

No âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar nos
Serviços Farmacêuticos do CHUPorto



Ana Rodrigues | Inês Santos | Sofia Sanroque | Tatiana Gonçalves
Maio - Junho 2022

Anexo V – Apresentação PowerPoint da Febre pediátrica

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

FEBRE PEDIÁTRICA

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS E NÃO FARMACOLÓGICAS

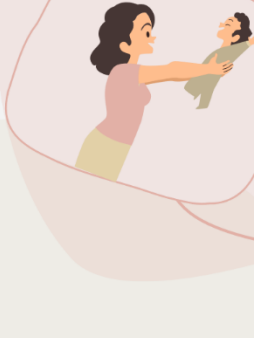
Projeto no âmbito do estágio curricular do Mestrado
Integrado em Ciências Farmacêuticas

Sofia Silva Sanroque

FARMÁCIA MENDONÇA

INTRODUÇÃO

A febre não é uma doença por si só, mas é **sintoma** comum de doença, presente em infeções ou inflamações, e funciona como um **mecanismo de defesa** do corpo. Por isso fica a questão devemos ou não tratar a febre? Em que situações se deve fazer encaminhamento médico?



2

FEBRE

No corpo humano, a temperatura normal pode variar intra e inter individualmente. É influenciada por vários fatores:

Hora do dia

Nível de atividade

Idade

Local de medição

Complexo definir um limite superior universal da temperatura normal

Assim podemos definir como, uma elevação termorregulada da temperatura corporal superior à normal variação diária



3

FEBRE – Medição de temperatura

Em termos clínicos, considera-se febre quando:

Termómetro digital

Temperatura retal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (recém nascidos)

Mais precisa.

Assegurar que a ponta do termómetro está limpa, lubrificar um pouco e inserir sem forçar além de qualquer resistência.

Temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (maiores de 3 meses)

Menos precisa, mas mais fácil.

Segurar o braço da criança no lugar (ex: abraçar), e garantir que toca a pele e não a roupa.

Temperatura oral $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (maiores de 4 anos)

Assegurar que a ponta do termómetro está limpa e colocar debaixo da língua, em direção à parte de trás da boca, mantendo os lábios fechados.



4

FEBRE – Medição de temperatura

Termómetro infravermelho

Temperatura timpânica $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ (maiores de 6 meses)

Assegurar que o canal auditivo está limpo. Colocar corretamente, em bebês mais pequenos é mais difícil porque canal é muito pequeno.

Temperatura da artéria temporal $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$

Passar o termómetro suavemente na testa limpa e seca.

A criança deve ficar imóvel.

Fatores ambientais podem interferir com a leitura.

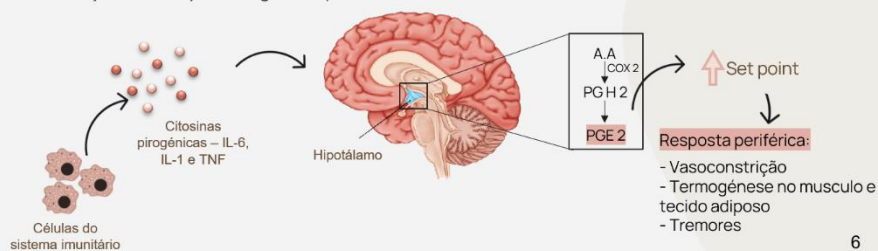
Termómetro com tira reagente é pouco preciso.



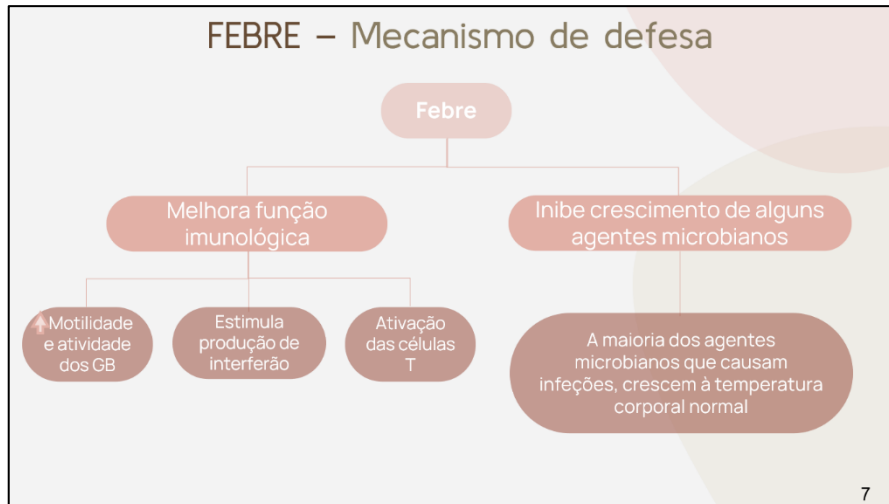
5

FEBRE – Mecanismo de defesa

- A temperatura corporal é regulada pelo hipotálamo, na região do núcleo pré-óptico, que funciona como um termóstato. Ou seja, mantém a temperatura corporal média em torno de um ponto definido (*set point*) que é modulado por neurónios sensíveis à temperatura
- A febre é uma resposta fisiológica a uma causa infecciosa ou não infecciosa, como autoimune, inflamatória ou "processo maligno". Vai existir uma resposta imunitária com libertação de citosinas pirogénicas que vão induzir a síntese de prostaglandina E2 no núcleo pré-óptico do hipotálamo que vai levar a uma elevação no *set point*, assim o corpo vai ter comportamentos que favorecem a produção e retenção de calor para atingir o *set point*.



6



FEBRE – Mecanismo de defesa

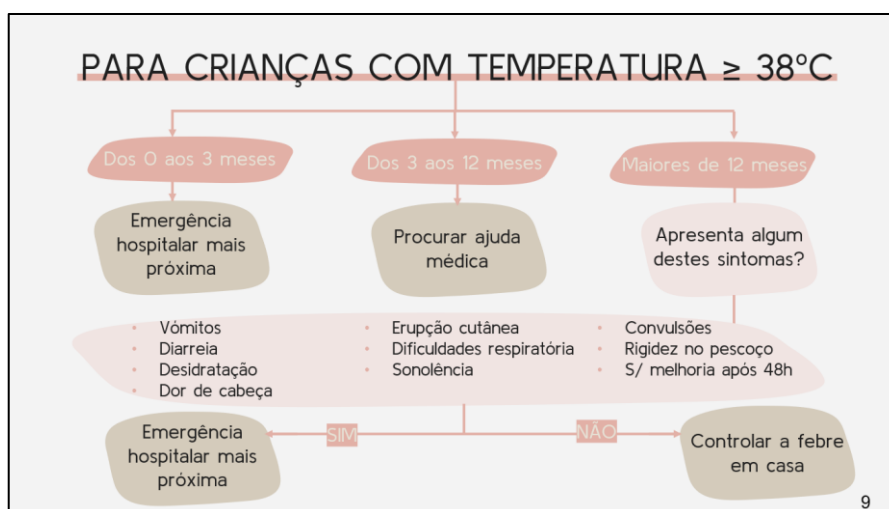
Tratar a febre?

- A febre não é uma doença, mas pode ser considerada **um sintoma** de que o sistema imunológico está a **combater uma doença ou infecção**, por isso é importante identificar e **tratar a causa**.
- A maioria das febres pediátricas ocorrem devido a infecções virais. Sendo a febre uma medida de proteção, não **necessita propriamente de tratamento**, exceto cause desconforto.

Assim, pode ser indicativa de situações mais graves e temos saber reconhecer e alertar para sintomas que justifiquem urgência médica.

↓

8



FEBRE – Controlo

Medidas não farmacológicas – 1ª opção

- Não arrefecer a criança através de banhos frios, banhos de esponjas ou ventoinhas para baixar a temperatura.
- Dar líquidos com frequência, água ou leite (lactentes).
- Manter a criança com roupa adequada conforme tenha calor ou frio, mas sem provocar o sobreaquecimento e num ambiente não muito aquecido (20 a 22°C)
- Alimentar, mas sem insistência.
- *Patches* frios – ajudam no conforto da criança.

Se estiver confortável antipiréticos não são necessários, mas geralmente acima de 38,5 °C existe desconforto.

10

FEBRE – Controlo

Medidas farmacológicas

Antipiréticos – vão diminuir a síntese de prostaglandina E2, diminuindo o set point.

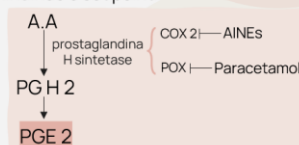
AINES

Inibem a nível central e periférico de forma não seletiva a enzima cicloxigenase (COX).

Paracetamol (Acetaminofeno)

A atividade enzimática da COX acontece em dois locais ativos da enzima o local COX e local POX, a atividade enzimática da COX depende de estar na forma oxidada pela POX. O paracetamol sendo um fenol vai atuar como um co-substrato redutor na POX, diminuindo a sua disponibilidade para a COX, logo diminui a sua ação.

Inibe a COX só a nível central, ambiente com baixo nível de peróxidos e não em estados inflamatórios onde existe grande quantidade de peróxidos.



11

FEBRE – Controlo

- Paracetamol ou Acetaminofeno (1ª linha)

Xarope

Dose 10 a 20 mg/kg em 3 a 4 administrações diárias. O intervalo entre as doses deve ser de, pelo menos, 6 horas.

Cada ml contem 40 mg de paracetamol como substância ativa.

PESO (kg)	QUANTIDADE DE XAROPE	PESO (kg)	QUANTIDADE DE XAROPE	PESO (kg)	QUANTIDADE DE XAROPE
3	1 ml (40 mg)	8	3 ml (120 mg)	16 a 18	6-6,75 ml (240-270mg)
4	1,5 ml (60 mg)	9	3,25 ml (130 mg)	19 a 21	7-7,75 ml (280-310 mg)
5	1,75 ml (70 mg)	10	3,75 ml (150 mg)	22 a 25	8,25-9,25 ml (330-370mg)
6	2,25 ml (90 mg)	11 a 12	4-4,5 ml (160-180 mg)	26 a 29	9,75-10,75 ml (390-430mg)
7	2,5 ml (100 mg)	13 a 15	4,75-5,5 ml (190-220 mg)	30 a 32	11,25-12 ml (450-480mg)

Esquema posológico com dose exemplificativa de 15 mg/kg

Supositório

Existem nas doses de 75 mg, 125mg (para crianças com menos de 11 Kg ou menos de 2 anos) e 250mg (a partir dos 12 kg).

12

FEBRE – Controlo

- **Ibuprofeno**

Suspensão oral

Dose 5 a 10 mg/kg em 3 a 4 administrações diárias. O intervalo entre as doses deve ser de, pelo menos, 6 horas para maiores de 3 meses. Cada ml contém 20mg de ibuprofeno como substância ativa.

Supositório

Existem nas doses de 75mg, 125mg (para crianças com mais de 7,5 Kg) e 150mg (a partir dos 15 kg).

IDADE	QUANTIDADE DE SUSPENSÃO
3 a 6 meses (~5-7 kg)	1,75 ml - 2,5 ml (35 mg - 50 mg de ibuprofeno) 3x/dia
6 meses a 1 ano (~7-10 kg)	2,5 ml - 3,5 ml (50 mg - 70 mg de ibuprofeno) 3x/dia
1 a 2 anos (~10-14,5 kg)	3,5 ml - 5 ml (70 mg - 100 mg de ibuprofeno) 3 ou 4 x/dia
3 a 7 anos (14,5-25 kg)	5 ml - 9 ml (100 mg - 175 mg de ibuprofeno) 3 ou 4 x/dia
8 a 12 anos (~25 -40 kg)	9 ml -14 ml (175 mg - 280 mg de ibuprofeno) 3 ou 4 x/dia

Esquema posológico com dose exemplificativa de 7 mg/kg

13

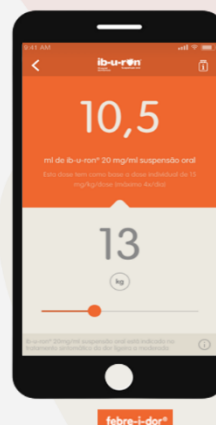
FEBRE – Controlo

- **Alternar entre paracetamol e ibuprofeno**

Se o antipirético baixar a temperatura de 1 a 1,5 °C dentro de 2 a 3h, **foi eficaz**, não há necessidade de intercalar com outro.

A administração intercalada entre paracetamol e ibuprofeno, pode ser feita quando a febre **não baixa num intervalo de 4h após a administração de paracetamol** e a criança continua desconfortável. Assim não precisa de esperar a próxima dose de paracetamol em sofrimento.

Excetuando estas situações, deve ser evitado devido à **complexidade** do esquema posológico, o que pode favorecer erros originando insegurança na terapêutica.



14

FEBRE – Dúvidas frequentes

Ao administrar a medicação, a temperatura volta logo aos valores normais?

Não, 30 min a 1h é o tempo esperado para começar a diminuir a temperatura.

A temperatura sobe sem parar?

Não, ao haver um ajuste no *set point*, caso a temperatura ultrapasse esse limite vão ser ativados mecanismos para diminuir a temperatura do corpo. Por isso, é auto-resolutiva (não precisa de interferência farmacológica) e raramente causa danos graves. Ao contrário da febre por insolação, em que não existe uma regulação do *set point* e por isso não há ativação dos mecanismos fisiológicos de arrefecimento corporal, sendo mais perigosas.

Há maior risco de convulsão febril quanto maior for a temperatura?

Não, há maior risco de convulsão febril no **princípio do pico febril**.

Quanto maior for a temperatura, mais severa é a infeção?

Não, não existe correlação entre o aumento de temperatura e severidade da doença.



15

FEBRE – Dúvidas frequentes

Pode-se administrar aspirina para controlar a febre?

Não se pode administrar aspirina em crianças pois provoca Síndrome de Reye, danos hepáticos e cerebrais potencialmente fatais.

É recomendado administrar antipiréticos antes da vacinação?

O uso profilático destes fármacos pode reduzir a respostas imunitária, com menor produção de anticorpos. A vacina contra o meningococo B é a única com indicação para administração de paracetamol no momento antes ou após à vacina.

O aparecimento dos dentes causa febre?

Não, o nascimento dos dentes, por si só, não causa febre. No entanto, pode causar um aumento da temperatura, mas não chega a febre.

16

CONCLUSÃO

A febre, ao contrário da hipertermia, é auto limitada e não causa efeitos adversos graves.

A primeira abordagem devem ser as medidas não farmacológicas.

Administrar paracetamol, e só se não baixar e a criança continuar com desconforto, intercalar com ibuprofeno.

Não é obrigatório tratar farmacologicamente a febre, apenas se a criança demonstrar desconforto.

17

Bibliografia

Slide 2 e 3

Barbi, E., Marzuillo, P., Neri, E., Naviglio, S., & Krauss, B. S. (2017). Fever in Children: Pearls and Pitfalls. *Children*, 4(9). <https://doi.org/10.3390/CHILDREN4090081>

Slide 4

Mayo Clinic. (2022). *Thermometer basics: Taking your child's temperature*. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/infant-and-toddler-health/in-depth/thermometer/art-20047410> (acedido a 27 de abril de 2022)

Slide 5

Medical News Today. (2021). *Forehead thermometer accuracy: Explanation and comparison*. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/forehead-thermometer-accuracy> (acedido a 27 de abril de 2022)

Tympanic Thermometer - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/tympanic-thermometer> (acedido a 27 de abril de 2022)

Slide 6 e 7

Aronoff, D. M., & Neilson, E. G. (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *The American Journal of Medicine*, 111(4), 304–315. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00834-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00834-8)

Walter, E. J., Hanna-Jumma, S., Carraretto, M., & Forni, L. (2016). The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-016-1375-5>

Balli, S., & Sharan, S. (2021). *Physiology, Fever*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562334/> (acedido a 27 de abril de 2022)

Slide 8

Lemay, V., & Feret, B. (2020). Chapter 6: Fever. In *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care, 20th Edition*. The American Pharmacists Association. <https://doi.org/10.21019/9781582123172.ch6>

El-Radhi, A. S. M. (2008). Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Archives of Disease in Childhood*, 93(11), 918–920. <https://doi.org/10.1136/ADC.2008.139949>

Slide 9

Davis, T. (2013). NICE guideline: feverish illness in children—assessment and initial management in children younger than 5 years. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 98(6), 232–235. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2013-304792>

Bibliografia

Slide 10 - Direção-Geral da Saúde. (2017). Orientação no 015/2017 - Febre na Criança e no Adolescente - Definição, Medição e Ensino aos Familiares/Cuidadores.

Slide 11

Ludwig, J., & McWhinnie, H. (2019). Antipyretic drugs in patients with fever and infection: literature review. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 28(10), 610-618. <https://doi.org/10.12968/BJON.2019.28.10.610>

Kronfol, R. N. (2007). Fever. In *Comprehensive Pediatric Hospital Medicine* (pp. 158-160). Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-32303004-5.50037-5>

Anderson, B. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18(10), 915-921.

<https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x>

Hersh, E. V., & Dionne, R. A. (2017). Nonopioid Analgesics. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry: Seventh Edition*, 257-275.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39307-2.00017-5>

Sharma, C. V., & Mehta, V. (2014). Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 14(4), 153-158. <https://doi.org/10.1093/BJACEACP/MKT049>

Slide 12 - RCM Brufen Sem Açúcar 20 mg/ml suspensão oral

Slide 13 - RCM Ben-u-Ron 40 mg/ml xarope

Slide 14 e 15 - Barbi, E., Marzuillo, P., Neri, E., Naviglio, S., & Krauss, B. S. (2017). Fever in Children: Pearls and Pitfalls. *Children*, 4(9).

<https://doi.org/10.3390/CHILDREN4090081>

Slide 16

Chapman, J., & Arnold, J. K. (2021). Reye Syndrome. National Center for Biotechnology Information. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526101/> (acedido a 27 de abril de 2022)

Prymula, R., Siegrist, C. A., Chlibek, R., Zemlickova, H., Vackova, M., Smetana, J., Lommel, P., Kaliskova, E., Borys, D., & Schuerman, L. (2009). Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 374(9698), 1339-1350.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61208-3)

Recomendações sobre Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação, (2020).

Massignan, C., Cardoso, M., Porporatti, A. L., Aydinov, S., De Luca Canto, G., Mezzomo, L. A. M., & Bolan, M. (2016). Signs and Symptoms of primary tooth eruption: A meta-analysis. *Pediatrics*, 137(3). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-3501/81436>

Anexo VI - Esquema com informação para afixar ou colocar na drive da farmácia

