U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Hermínia Lima França

M

2021-2022

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Hermínia Lima França

Farmácia Barreiros

fevereiro de 2022 a agosto de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Helena Ataíde Saraiva

Monitora Farmácia comunitária: Dra. Cláudia Barros

Outubro 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 3 de outubro de 2022

Hermínia Lima França

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à minha família que me apoiou durante todo o curso. Estando perto ou longe, sempre pude contar com meus pais e meu irmão em todo processo de mudança de país e de vida.

Agradeço a todos os meus amigos. Obrigada aos parceiros e parceiras de curso que me ajudaram a passar por todos os perrengues de forma mais leve, a quem eu espero também ter ajudado da mesma forma. Obrigada aos amigos que não estudaram comigo mas entenderam todas as vezes que não pude estar presente por conta deste objetivo.

Aos Professores Paulo Costa e Helena Amaral e toda equipa do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, agradeço por me incentivarem de forma que pude me encontrar um pouco mais na imensidão que é a possibilidade de áreas das ciências farmacêuticas.

À equipa da Farmácia Barreiros, agradeço por todos os ensinamentos e acolhimento durante os 6 meses de estágio, onde pude vivenciar pela primeira vez o trabalho do farmacêutico comunitário.

Por fim, agradeço à Professora Lucília Ataíde Saraiva por toda disponibilidade e atenção no meu último projeto na FFUP.

Muito obrigada!

Resumo

A farmácia comunitária é fundamental na assistência ao utente. Para finalizar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei o meu estágio na Farmácia Barreiros localizada no Porto. Com uma equipa de mais de 25 colaboradores supervisionados pela Diretora Técnica Dra. Cláudia Barros, eu pude trabalhar na preparação individualizada da medicação, na manipulação de medicamentos, na gestão de *stock* e no atendimento ao público.

Durante o meu estágio realizei diversas atividades dentre as quais foram destacadas três, na primeira parte do relatório. A primeira atividade foi a preparação de um pó composto contendo o antifúngico clotrimazol. A preparação deste medicamento manipulado incentivou a pesquisa e comparação com um medicamento industrializado contendo a mesma substância ativa. A segunda atividade foi um *post* na rede social LinkedIn do Grupo Barreiros sobre a cessação tabágica mostrando os benefícios da cessação tabágica. Esta atividade foi motivada pelas dúvidas apresentadas pelos utentes no atendimento ao público. A terceira atividade foi a substituição do cotrimoxazol, em falta no mercado, por um medicamento manipulado. Para isso, foi preciso calcular a quantidade de substância ativa por cápsula e definir quantas cápsulas correspondem a uma dose.

Na segunda parte do relatório, foram desenvolvidos três temas de uma forma mais aprofundada. O primeiro tema consistiu numa formação para a equipa sobre as exceções da Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 que define como deve ser o serviço de preparação individualizada da medicação. Neste tema foram abordadas as exceções em grupos de medicamentos citando exemplos. Na formação foi possível transmitir o conhecimento estudado com auxílio do material informativo impresso e distribuído aos colaboradores. O segundo tema consistiu na elaboração de uma tabela resumo contendo medicamentos manipulados pediátricos bastante procurados na Farmácia Barreiros e respetivas características importantes. Para isso foram estudadas as seguintes fórmulas: solução oral de cloridrato de propranolol, solução oral de captopril, suspensão oral de espironolactona, suspensão oral de trimetoprim, suspensão oral de nitrofurantoína, solução oral de fosfato de sódio e suspensão oral de oxibutinina. Como a população pediátrica difere da população em geral as informações da tabela auxiliam os colaboradores da farmácia a terem acesso mais rápido a estas informações específicas. Por fim, no terceiro tema foi elaborado material informativo sobre um medicamento novo no mercado em Portugal, o Trixeo Aerorosphere®. Com a pesquisa contextualizando a doença e a farmacoterapia, foi possível criar um *flyer* com características deste medicamento e ainda comparar posologias com outros inaladores.

Índice Geral

Declaração de Integridade II
Agradecimentos III
Resumo IV
Índice Geral V
Lista de Abreviaturas VIII
PARTE I - ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA FARMÁCIA BARREIROS 1
1. Contextualização do estágio 1
2. Cronograma 2
3. Atividades desenvolvidas 4
3.1. Atividade 1: Preparação de pó cutâneo com clotrimazol 4
3.2. Atividade 2: Cessação tabágica: *post* para LinkedIn 5
3.3. Atividade 3: Substituição do cotrimoxazol, em falta no mercado, por medicamento manipulado 7
PARTE II: PROJETOS DESENVOLVIDOS NA FARMÁCIA BARREIROS 11
4. Tema 1: Exceções da Norma de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) 11
4.1. Enquadramento teórico e prático 11
4.2. Objetivos 12
4.3. Pressupostos para inclusão na PIM 12
4.4. Exceções à PIM 13
4.4.1. Medicamentos higroscópicos 13
4.4.2. Medicamentos fotossensíveis 14
4.4.3. Medicamentos com maior risco de contaminação cruzada 14
4.4.4. Medicamentos com precauções especiais de conservação ou com menção "conservar na embalagem de origem" 17
4.4.5. Medicamentos destinados a uso intermitente 17
4.4.6. O Medicamentos estupefacientes 17

4.4.7. Medicamentos com várias substâncias ativas 20

4.5. Formação interna para equipa 20

4.6. Conclusão 20

5. Tema 2: Manipulação pediátrica: o interesse da manipulação de medicamentos para crianças 20

5.1. Enquadramento teórico 20

5.2. Objetivos 21

5.3. Medicamentos manipulados para uso pediátrico selecionados 21

5.3.1. Medicamentos para doenças cardiovasculares 21

5.3.2. Quimioterapia antimicrobiana 25

5.3.3. Outras terapêuticas 27

5.4. Tabela resumo 29

5.5. Conclusão 30

6. Tema 3: Trixeo Aerosphere®: medicamento novo para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica em Portugal 30

6.1. Enquadramento 30

6.2. Objetivos 30

6.3. Fisiopatologia da DPOC 30

6.4. Epidemiologia da DPOC 32

6.5. Diagnóstico, classificação dos grupos de gravidade na DPOC 32

6.6. Tratamento da DPOC 34

6.6.1. Farmacoterapia 34

6.6.2. Outras intervenções terapêuticas 36

6.7. Trixeo Aerosphere® 37

6.7.1. Posologia e forma de uso 39

6.7.2. Efeitos adversos 39

6.8. Cartaz informativo para caso de mudança de terapêutica 40

6.9. Conclusão 40

7. Conclusão geral 40

8. Referências bibliográficas 41

Lista de abreviaturas

5-HT - Serotonina

ADD - *Automated dose dispensing*

AIM - Autorização de introdução no mercado

AMR - Resistência a antibióticos

ARGs - Genes de resistência antimicrobiana

AUC - Área sob a curva

CO - Monóxido de carbono

CVF - Capacidade vital forçada

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

ECA - Enzima conversora da angiotensina

FB - Farmácia Barreiros

FGP - Formulário Galénico Português

FP – Farmacopeia Portuguesa

GABA - Ácido amino-butírico

GPCRs - Recetores ligados à proteína G

ICS - Corticoesteroides inaláveis

IgE - Imunoglobulina E

ITU - Infeções do trato urinário

LABAs - Beta2-agonistas de ação longa

LAMAs - Antimuscarínicos de longa duração

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica

NE - Noradrenalina

PIM - Preparação individualizada da medicação

SABAs - Beta2-agonistas de ação curta

SAMAs - Antimuscarínicos de curta duração

SI - Sifarma 2000

VEFt - Volume expiratório forçado no tempo

VPC13 - Vacina pneumocócica 13-valente conjugada

VPP23 - Vacina polissacarida 23-valente

PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA FARMÁCIA BARREIROS

1. Contextualização do estágio

A farmácia comunitária é essencial na conscientização e assistência ao utente. Como conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é necessária a realização de um estágio profissionalizante. Realizei o meu estágio no período entre 14 de fevereiro de 2022 e 12 de agosto de 2022 na Farmácia Barreiros (FB) no Porto. Meu horário foi de segunda-feira a sexta-feira das 9 às 18 horas.

A FB localiza-se na rua de Serpa Pinto nº 12, zona central do Porto muito próxima à estação de Metro Carolina Michaelis. Nesta zona existem estabelecimentos de ensino, comércio, restauração, residências e outros estabelecimentos de saúde. Além disso, a FB funciona 24 horas todos os dias do ano. Nesse contexto, a FB é muito frequentada e solicitada por utentes de diversas faixas etárias e económicas. O Grupo Barreiros conta ainda com uma ótica localizada também na rua de Serpa Pinto, uma ortopedia situada na Avenida da Boavista e outras duas farmácias, A Farmácia de Santa Catarina e a Farmácia Barreiros Bessa.

A equipa de mais de 25 funcionários, composta de forma majoritária por farmacêuticos, é supervisionada pela Diretora Técnica Dra Cláudia Barros, que foi monitora do meu estágio. Os elementos da equipa estão divididos entre os sectores das encomendas, produção de medicamentos manipulados, preparação individualizada da medicação e atendimento dos utentes durante a jornada de trabalho. Embora haja divisão entre sectores, todos os profissionais estão habilitados para atuar em todos os sectores e manter o pleno funcionamento da FB.

O sistema informático utilizado na FB é o Sifarma 2000 (SI) da empresa Glintt. O programa cumpre diversas funções importantes como faturação, criação de banco de dados com as informações de utentes e histórico de compras, facilitando acompanhamento farmacoterapêutico, Também contém informações sobre os medicamentos como interações medicamentosas e gravidade, efeitos adversos, contra-indicações e posologia. Na FB, o SI é conectado a um robô como forma de otimizar espaço e tempo. Além disso, é utilizado na receção de encomendas, controlo de validades e gestão de *stock*.

O meu estágio na FB foi essencial para minha formação. Certamente, tudo o que aprendi sobre farmácia comunitária será muito importante para o meu futuro como farmacêutica.

2. Cronograma

Nesta secção encontram-se descritas as atividades desempenhadas no estágio. A tabela abaixo identifica os sectores e projetos em relação ao tempo de estágio.

Tabela I: Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Barreiros

Atividades	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Farmapack	x	x	x	x	x	x	x
Laboratório de Manipulação			x	x	x	x	x
Armazém					x	x	
Atendimento ao Público						x	x
Projeto 1			x	x	x		
Projeto 2					x	x	x
Projeto 3						x	x

O Farmapack® é o serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) da Farmácia Barreiros. O processo ocorre retirando o medicamento de seu acondicionamento primário, exceto em alguns casos, e reacondicionando em saquetas ou alvéolos de forma organizada para o utente (1). No Farmapack®, a PIM é feita de forma automática.

Neste sector, eu participei na organização da medicação "pickada", retirada da embalagem primária, auxiliei na preparação de tabuleiros para as máquinas e na gestão das máquinas para que a produção fosse contínua. Além disso, pude acompanhar a inscrição de novos utentes no SI e no sistema TiMed. O tempo que estive no Farmapack® foi muito interessante para a minha formação, visto ter sido o meu primeiro contacto com a PIM, não conhecendo também a forma automática de a realizar.

O Laboratório de Manipulação da Farmácia Barreiros é composto por 4 salas. No espaço administrativo e de embalagem final são feitas as fichas de preparação, faturação dos medicamentos, rotulagem e acondicionamento em embalagem secundária dos medicamentos manipulados. A sala ao lado é destinada à manipulação de cápsulas em que ocorre a pesagem das matérias-primas, mistura e finalmente encapsulação com duas encapsuladoras semi-automáticas e outras encapsuladoras manuais. Em seguida há uma sala para manipulação de cremes, pomadas, géis, pós compostos, champôs, soluções e suspensões que conta com um equipamento unguator e um toptec. Por fim há uma sala para preparação de medicamentos homeopáticos.

Neste sector, participei na preparação de cápsulas, cremes, pomadas, soluções, suspensões, champôs, pós compostos e medicamentos homeopáticos. Também

participei na limpeza das salas e material ao fim do dia, organização do material e rotulagem das preparações. Trabalhar no Laboratório de Manipulação da FB foi muito importante para a minha formação, confirmando o meu interesse pela área da Tecnologia Farmacêutica fora da academia.

Numa terceira fase do meu estágio, estive no armazém da FB. A aquisição de mercadorias dá-se pela compra por farmacêuticos adjuntos chefes de equipa ou pelo diretor técnico. As mercadorias são distribuídas por distribuidoras grossistas ou por laboratórios ou por marcas, quando tratam-se de cosméticos. Todas as encomendas são criadas e rececionadas no SI.

Neste sector efetuei a receção de encomendas diárias, instantâneas e diretas. Além disso, participei na devolução de produtos e regularização de devoluções. Outro fator muito importante neste sector é a organização dos produtos tanto no armazém, como no *backoffice* ou na loja exterior. Durante o dia, faz-se de tempos em tempos o armazenamento no robot tanto manual quanto automático.

Como última fase do meu estágio, estive no atendimento ao público. Este é feito nos balcões à direita do utente que entra na FB enquanto à esquerda encontram-se expositores dedicados a puericultura, dermocosmética e suplementação. A FB conta também com um gabinete destinado a atendimento farmacêutico personalizado para serviços como por exemplo medição da pressão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos e aplicação de injetáveis. Exclusivamente para os colaboradores, no *back-office* encontram-se ainda alguns produtos, produtos reservados e outros materiais necessários.

Inicialmente, observei o atendimento de colegas farmacêuticos para aprender a utilizar o sistema e como atender os utentes. Após observação, pude dispensar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) validando as prescrições e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Fiz diversas vendas de produtos de dermocosmética e suplementos alimentares. Pude também auxiliar na medição de parâmetros bioquímicos e aferição da pressão arterial.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Preparação de pó cutâneo com clotrimazol

- **Contextualização**

Durante o estágio tive a oportunidade de atuar no Laboratório de Manipulação da Farmácia Barreiros. No dia 9 de maio de 2022, precisei preparar um pó cutâneo cuja fórmula se encontra descrita na Tabela II. O pó em questão contém clotrimazol, um antifúngico que eu não tive contacto na faculdade e achei curiosa a dispensa nesta forma farmacêutica. Dessa maneira, decidi pesquisar e analisar a fórmula. Com a pesquisa encontrei um medicamento com a mesma substância ativa e forma farmacêutica.

- **Desenvolvimento**

Segundo a Farmacopeia Portuguesa (FP) (2), pós cutâneos são "preparações constituídas por partículas sólidas secas, livres e mais ou menos finas. Os pós cutâneos contêm uma ou várias substâncias ativas, adicionadas ou não de excipientes e, se necessário, de corantes autorizados pela Autoridade competente." Abaixo descrevo as características e objetivos da fórmula e modo de preparação.

Primeiramente, o clotrimazol é um antifúngico imidazólico de amplo espectro usado em tratamentos tópicos de pele, orais ou vaginais (3-5). Essa preparação tem como objetivo atuar numa infeção fúngica nos pés. O Canesten® é um medicamento equivalente no mercado também na concentração de 10mg/g de pó cutâneo, porém o único excipiente presente é o amido de arroz (6). O amido é um excipiente muito versátil que nesta fórmula é um diluente assim como contribui para absorção de água (7), ajudando no objetivo do Canesten® que é o combate aos fungos (6).

Como forma de comparação, segue a análise dos excipientes da fórmula manipulada. O subnitrato de bismuto é um agente com poder desinfectante para uso externo (8), o que auxilia a ação do clotrimazol. O alúmen de potássio tem poder adstringente e é capaz de precipitar proteínas (7). O ácido bórico está numa quantidade bastante elevada na formulação (20%) tendo poder fungistático e bacteriostático (7), ou seja, atua como adjuvante contra a infeção fúngica. O mentol cristalizado é muito utilizado pelo seu odor e sabor característico em preparações farmacêuticas. Porém também é uma substância ativa pela sua ação antipruriginosa e antisséptica, isto é, na concentração de 2% é outra forma de combate aos fungos em questão (7). A calamina é usada como absorvente na formulação (9). O Aerosil 200® é sílica pirogénica hidrofílica utilizado para melhorar as características de escoamento de pós, sendo assim na concentração de 3% atua como lubrificante na preparação (7). O talco (44%) é muito utilizado como pó para polvilhar e tem características lubrificantes e absorventes. Nessa concentração também pode-se considerar que é diluente na formulação (7).

O pó composto foi preparado de acordo com o seguinte protocolo:

1. Verificar o estado de limpeza da bancada e material a ser utilizado;
2. Pulverizar os pós e pesar a quantidade necessária;
3. Misturar os pós em almofariz de vidro por diluição geométrica;
4. Acondicionar em recipiente apropriado e rotular.

Tabela II: Composição quantitativa do pó cutâneo.

Constituintes	Quantidades (g)
Clotrimazol	1,00
Subnitrato de bismuto	10,00
Alúmen de potássio	10,00
Talco	44,00
Ácido bórico	20,00
Mentol cristalizado	2,00
Calamina (carbonato básico de zinco)	10,00
Aerosil 200®	3,00
Total:	**100,00**

- **Conclusão**

Com a análise da fórmula preparada, é possível perceber que esta tem mais estratégias de combate à infeção do que a fórmula do Canesten®. Além disso, também pode ser mais apelativa pela inclusão do mentol que tem odor agradável e gera sensação refrescante. Dessa forma, conclui-se que a formulação pode ser uma boa alternativa no tratamento ou prevenção de infeção fúngica nos pés.

Esta atividade foi interessante para percepção da manipulação de medicamentos como uma alternativa de combinações sinérgicas de princípios ativos que muitas vezes não é possível no medicamento industrializado, nomeadamente por não ser vantajoso do ponto de vista financeiro para os laboratórios.

3.2. Atividade 2: Cessação tabágica: *post* para LinkedIn

- **Contextualização**

Durante o estágio com atendimento ao público, muitos utentes revelam a vontade de parar de fumar e também dúvidas sobre a cessação tabágica. Os fumadores não sabiam se o esforço realmente compensaria em relação aos benefícios de parar de fumar. A partir destas dúvidas, pesquisei sobre a cessação tabágica e o aconselhamento neste contexto. Com o intuito de atingir mais pessoas e responder às suas dúvidas, sugeri um *post* no LinkedIn da FB sobre a cessação tabágica.

- **Desenvolvimento**

O tabagismo é o maior causador de mortes evitáveis na Europa (10). O consumo do tabaco é responsável por diversas doenças como cancros em diferentes locais do corpo,

doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e efeitos na saúde reprodutiva (11). Estima-se que metade dos fumadores perdem 20 anos de vida saudável antes de morrerem por doenças relacionadas ao tabagismo comparando com não fumadores (10).

Por outro lado, deixar de fumar traz diversos benefícios. Após finalizar o consumo do tabaco, a curto prazo, nota-se diminuição do ritmo cardíaco em 20 minutos; em 12 horas os níveis de monóxido de carbono (CO) no sangue periférico chega a níveis normais; entre 2 semanas e 3 meses a função pulmonar melhora e cai o risco de enfarte de miocárdio. A médio prazo percebe-se a diminuição da tosse e dispneia de 1 a 9 meses após a cessação tabágica; em 1 ano o risco de doença cardíaca coronária reduz para metade comparativamente à de um fumador. A longo prazo, o risco de acidente vascular cerebral fica igual ao de um não fumador em 5 anos; em 10 anos o risco de cancro de pulmão decresce para metade do de um fumador e o risco de ter outros tipos de cancro também diminui; o risco de doença cardíaca coronária iguala-se ao de um não fumador em 15 anos após a finalização do consumo de tabaco (11). Explicar esses benefícios para fumadores interessados em parar de fumar é um dos pontos de intervenção (11).

A maioria dos fumadores não conseguem parar de fumar por conta própria devido à dependência causada pela nicotina. Porém, certos acontecimentos na vida podem causar mudanças radicais de comportamento voluntárias (10). Há um modelo transteórico de processo de mudança comportamental do fumador, proposto por Prochaska e DiClemente, que pode ajudar na avaliação do utente facilitando a abordagem clínica (11, 12). A classificação do utente é dividida entre os estágios a seguir.

No estágio de pré-contemplação, o fumador ainda não tem intenção de parar de fumar e não se preocupa com seu comportamento. Neste estágio, os fumadores apresentam postura defensiva mas o aconselhar e informar o utente sobre os riscos é recomendado. No estágio de contemplação, o fumador já se preocupa e reconhece a necessidade de parar de fumar. Nesta fase, o utente pensa em mudar este comportamento nos próximos 6 meses, mas com dúvidas dos benefícios possíveis com a mudança. No estágio de preparação, o utente pensa em mudar de comportamento a curto prazo e já tentou parar de fumar no último ano. No estágio de ação o utente realmente para de fumar e permanece sem fumar por pelo menos 6 meses sem recaídas. No estágio de manutenção, o utente parou de fumar por mais de 6 meses e até 5 anos. Por fim, o estágio de recaída pode ser a seguir de um estágio de ação ou manutenção em que o utente volta a fumar. Isto pode acontecer mais de uma vez antes da definitiva cessação tabágica do utente. Além disso, é importante distinguir recaída de lapsos em que ocorre o fumo acidental mas o utente não abandona a fase de ação ou manutenção (11, 12).

A abordagem do fumador em contexto clínico pode ser uma intervenção breve, oportunista sempre que há contacto com o fumador e pode ser feita no balcão da farmácia. Há também a abordagem de apoio intensivo em que são feitas sessões com profissional de saúde especializado programadas com o propósito de atingir a cessação tabágica (11). Nesse contexto, a intervenção breve será discutida a seguir.

A intervenção breve baseia-se em 5 passos da mnemónica dos "5 Ás": Abordar, Aconselhar, Avaliar, Ajudar e Acompanhar. O primeiro passo consiste em abordar hábitos perguntando se fuma ou já fumou, quantos cigarros por dia e se já deixou de fumar por quanto tempo. No segundo passo, aconselha-se o fumador a deixar de fumar mostrando os riscos e principalmente os benefícios em cessar e as melhorias da qualidade de vida como consequência. O terceiro passo avalia a motivação do indivíduo em parar de fumar em curto prazo. Este é um aspecto muito importante, visto que sem motivação não se avança para os próximos passos. O quarto passo é a ajuda na tentativa de parar de fumar, marcando uma data para o "dia D" (primeiro sem cigarros), comunicando à família e amigos para obter apoio e também com a prescrição de medicamentos. O quinto e último passo é o acompanhamento após o "dia D" mostrando disponibilidade e reforçando a motivação através da estrutura dos "5 Rs": Relevância dos benefícios, Riscos em continuar, Recompensas, Resistências e Repetição (11).

A partir da informação estudada, foi redigido um *post para a página de LinkedIn do Grupo Barreiros.* (Anexo 1)

- **Conclusão**

Com a pesquisa feita, foi redigido um texto com o intuito de disseminar alguns benefícios da cessação tabágica para o fumador. Além disso, o vídeo em anexo alerta para problemas de saúde causados pelo tabaco. Dessa forma, o *post* informa e persuade o utente a parar de fumar. O *post* foi realizado na plataforma LinkedIn do Grupo Barreiros em momento oportuno tendo em vista o planeamento da equipa de Marketing.

Com esta atividade pude aprofundar meu conhecimento sobre esse assunto extremamente importante. Além disso, eu tive oportunidade de exercitar a redação para um público específico das redes sociais.

3.3. Atividade 3: Substituição do cotrimoxazol, em falta no mercado, por medicamento manipulado

- **Contextualização**

No tempo em que estive na gestão do stock e atendimento aos utentes, deparei-me com um problema, que foi a falta de cotrimoxazol no mercado. Nesse contexto de rutura de stock, o Infarmed emitiu uma autorização de utilização excecional de lote, isto é, o detentor da autorização de introdução no mercado (AIM) do cotrimoxazol foi autorizado a

adquirir um lote do medicamento de outro país da União Europeia, ainda que rotulado em língua diferente (13). Mesmo com AUE, não foi possível compensar a falta no mercado. Para resolver esta limitação, foi necessário acionar o Laboratório de Manipulação para suprir esta falta aos utentes da FB com um medicamento manipulado equivalente.

- **Desenvolvimento**

O cotrimoxazol é um medicamento na forma farmacêutica de comprimido cujas substâncias ativas são sulfametoxazol e trimetoprim nas dosagens 800mg e 160mg respectivamente (14). Esta combinação é conhecida como cotrimoxazol (5), isto é, a dose equivalente é de 960mg de cotrimoxazol. A maioria das bactérias Gram positivas e Gram negativas são sensíveis a este medicamento (5), sendo assim um antibiótico de largo espectro (15). As substâncias ativas atuam em duas etapas da via enzimática de produção de ácido fólico, o que torna esta combinação sinérgica (5). O sulfametoxazol, que é da classe das sulfonamidas, inibe a incorporação do PABA no ácido fólico, enquanto o trimetoprim inibe a redução do dihidrofolato em tetrahidrofolato, que é essencial para reações de transferência de carbonos (5).

Nesse sentido, o cotrimoxazol é utilizado para diversas infeções (14):

- Infeções das vias respiratórias superiores e inferiores: tratamento de fases agudas da bronquite crónica, tratamento de otite média aguda, profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
- Infeções das vias urinárias: profilaxia de infeções urinárias recorrentes, tratamento de infeções agudas não complicadas das vias urinárias, cistite aguda e pielonefrite aguda;
- Infeções do aparelho genital: tratamento da prostatite bacteriana aguda e crónica e granuloma inguinal;
- Infeções do trato gastrointestinal: tratamento de febre tifoide, shigelose e gastroenterite por *Salmonella* sp., diarreia do viajante, cólera.
- Outras infeções: tratamento da nocardiose.

Além disso ainda pode ser utilizado no tratamento de outras infeções desde que seja no combate de microrganismos sensíveis e com base em evidências clínicas e dados de susceptibilidade *in vitro* (14). Dessa forma é possível compreender a proporção do problema quando há falta deste medicamento no mercado.

A posologia habitual para adultos na patologia aguda é de 960mg duas vezes ao dia de cotrimoxazol, isto é um comprimido de cotrimoxazol de 12 em 12 horas. A forma farmacêutica mais conveniente tanto para a produção no Laboratório de Manipulação, quanto para o utente, é a cápsula. Para chegar à mesma posologia do cotrimoxazol foi necessário calcular a quantidade de substância ativa por cápsula.

Segundo Prista, pode-se definir a quantidade de pó necessária para encher a cápsula determinando o volume aparente do pó ou mistura de pós, forma mais exata, ou utilizando tabelas de pesos médios em função do tamanho da cápsula (16). Nesse contexto, calculou-se utilizando volume aparente da mistura dos pós na mesma proporção da dose.

Seguindo os passos descritos na FP para o ensaio de Volume Aparente (2.9.15) (2), é preciso pesar 100g do pó a ser avaliado. Como no caso é uma mistura, calculou-se a quantidade das matérias-primas para uma mistura de 100g de cotrimoxazol:

$$960\ mg\ cotrimoxazol - 800\ mg\ sulfametoxazol$$
$$100g\ cotrimoxazol - x$$
$$x = 83g\ sulfametoxazol$$

$$960mg\ cotrimoxazol - 160mg\ trimetoprim$$
$$100g\ cotrimoxazol - y$$
$$y = 17g\ trimetoprim$$

Foram pesados então 83g de sulfametoxazol e 17g de trimetoprim, misturou-se em almofariz de vidro e transferiu-se para a proveta de 250 mL. Primeiramente, leu-se o volume aparente antes da compactação (V_0).

$$V_0 = 210\ mL$$

Em seguida, a proveta foi submetida a 10 pancadas na mesa e o volume foi lido novamente. E assim sucessivamente com mais 500 e 1250 pancadas, gerando respectivamente os volumes V_{10}, V_{500} e V_{1250}.

$$V_{10} = 170\ mL$$
$$V_{500} = 140\ mL$$
$$V_{1250} = 130\ mL$$

Como a diferença entre V_{500} e V_{1250} foi maior que 2 mL foram efetuadas mais 1250 pancadas, gerando V_{2500}.

$$V_{2500} = 128\ mL$$

Com os valores acima foi possível calcular a massa volúmica aparente após compactação ou massa volúmica do produto reduzido (M).

$$M = \frac{m_{pesada}}{V_{2500}}\ (\frac{g}{mL})$$

$$M = \frac{100g}{128\ mL} = 0{,}781\frac{g}{ml} = 781\ mg/mL$$

Sabendo que as maiores cápsulas manipuladas no Laboratório de Manipulação da FB são cápsulas 00 com capacidade para aproximadamente 0,95 mL, fez-se o cálculo por regra de três simples para saber o número de cápsulas para atingir uma dose.

$$781\ mg\ cotrimoxazol - 1\ mL$$

$$w - 0.95\ mL$$

$$w = 742\ mg\ cotrimoxazol\ por\ cápsula$$

Como a quantidade que pode ser contida no volume de uma cápsula é inferior à dose de 960 mg, optou-se por dividir a dose em duas cápsulas.

$$781\ mg\ cotrimoxazol - 1\ mL$$

$$480\ mg - z$$

$$z = 0{,}61\ mL$$

Dessa maneira, 0,61 mL são ocupados pelo cotrimoxazol e os outros 0.34 mL são ocupados por quanto basta de metilcelulose, um excipiente diluente.

- **Conclusão**

Assim, definiu-se que cada cápsula contém 400mg de sulfametoxazol e 80mg de trimetropim. Dessa forma, a posologia das cápsulas manipuladas é de 2 cápsulas a cada 12 horas. Por fim, o chefe de equipa foi o responsável por fazer chegar esta informação a todos os colaboradores para que pudessem dispensar corretamente o manipulado.

A minha experiência com esta atividade foi muito enriquecedora e integrativa. Tive oportunidade de trabalhar com a manipulação de medicamentos em uma situação de gestão de crise em que foi necessário conhecimento sobre a legislação para atender o utente da melhor maneira possível.

PARTE II – PROJETOS DESENVOLVIDOS NA FARMÁCIA BARREIROS

4. Tema 1: Exceções da Norma de Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

4.1. Enquadramento teórico e prático

Segundo a Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 da Ordem dos Farmacêuticos (1), a PIM define-se como "o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização." Esta norma existe para auxiliar os farmacêuticos a disponibilizar este serviço previsto na Portaria nº 97/2018 (17). A PIM pode ser um recurso valioso para doentes polimedicados (18), que estão mais sujeitos à não adesão à terapêutica não intencional (19).

O processo de PIM inicia com a adesão do utente elegível segundo critérios como regimes terapêuticos complexos, pouca autonomia, não adesão à terapêutica não intencional etc. A seguir é feita a avaliação farmacêutica que consiste em uma entrevista inicial e revisão da medicação (1). Sempre que há qualquer alteração no tratamento a revisão da medicação é feita novamente. Em seguida, são feitas as vendas da medicação do utente que é depois retirada da embalagem primária em uma máquina desemblistadora manual. Com a confirmação da revisão e todos os medicamentos necessários disponíveis, pode-se iniciar o fabrico.

Na Farmácia Barreiros o processo de selagem e acondicionamento ocorre de forma automática tendo duas máquinas emblistadoras automáticas disponíveis, que são programadas a partir do sistema TiMed e programa informático APMC Oncube, que contém informações sobre os utentes e a respectiva medicação. O acondicionamento automático nas saquetas ocorre num laboratório em condições apropriadas segundo as boas práticas de manipulação de medicamentos (20). Cada saqueta contém os medicamentos que o utente deve tomar numa determinada data e hora, todos identificados no rótulo por nome formato e cor.

Após a produção, as saquetas passam por uma máquina de controlo de qualidade que faz a verificação dos erros com alta sensibilidade. Todos os erros detetados são notificados e revistos por um farmacêutico. Caso sejam realmente erros (medicamentos em saquetas erradas, medicamentos partidos), é feita a correção. Por fim, acondiciona-se o rolo de saquetas destinado a um utente que resultou da produção a uma caixa de cartão que facilita a retirada de cada saqueta no momento correto.

Não há legislação que regule o processo de selagem automática ou *Automated Dose Dispensing* (ADD) em Portugal. Por outro lado, existe um Procedimento Normalizado

Interno que define todas as etapas do processo, como está previsto na Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 (1).

4.2. Objetivos

Enquanto estive a estagiar no Farmapack® na FB, percebi que muitos medicamentos solicitados não eram incluídos na PIM. Nesse sentido, achei importante a reflexão sobre os medicamentos que não devem ser incluídos e o porquê disto. Este projeto tem como objetivo geral elucidar o motivo das exceções da norma PIM no contexto de ADD.

Como objetivo específico está a realização de uma formação para a equipa, interessante principalmente para os colaboradores que não fazem parte da equipa constante do Farmapack®.

4.3. Pressupostos para inclusão na PIM

Primeiramente, os medicamentos que podem ser acondicionados nas saquetas devem compreender-se entre uma das seguintes formas farmacêuticas unitárias sólidas para administração por via oral: "cápsulas; cápsulas de libertação modificada; comprimidos; comprimidos revestidos; drageias; comprimidos de libertação modificada; comprimidos gastrorresistentes" (1). Isso porque o equipamento não é capaz de dispensar medicamentos em outros estados físicos como líquidos e semissólidos. Outras formas farmacêuticas sólidas como pós e granulados não podem reacondicionadas desta forma já que teriam que ser pesadas e o equipamento não é preparado para tal.

Porém, este pressuposto pode ser superado pelo avanço da tecnologia e grande interesse pelo ADD. Em 2017, um estudo obteve bons resultados utilizando um sistema de dispensa automática para ervas tradicionais chinesas (21). Com mais estudos e interesse dos utentes e profissionais da saúde pela individualização da medicação, mais ampla poderá ser a gama de medicamentos incluídos na PIM no futuro.

Outra condição para o reacondicionamento é a garantia da estabilidade (1). A estabilidade de um medicamento se dá pela garantia da sua qualidade durante um período de tempo sob determinadas condições. Um medicamento que mantém suas características físicas e químicas é considerado estável. Os testes de estabilidade providenciam evidência de qualidade (22), o que indiretamente garante a eficácia e segurança do medicamento. Contudo, os medicamentos industrializados são testados em suas embalagens primárias e secundárias, se for o caso (23). Ao realizar a PIM, retira-se o medicamento da embalagem, isto é, não há mais a garantia de estabilidade pelo produtor.

Estudiosos defendem que deve-se encorajar os detetores de AIM a incluir dados de estabilidade relevantes para o uso em ADD (24, 25). Estes dados devem indicar por quanto tempo o medicamento pode ficar fora da embalagem original e exposto a certas

condições ambientais sem perder a qualidade. Também deve-se indicar medidas suplementares que possam ser necessárias para proteger o medicamento após a retirada da embalagem original, para medicamentos fotossensíveis ou higroscópicos por exemplo (25). Dessa forma, o ADD será mais seguro e eficaz para o utente, podendo contribuir ainda mais para o sistema de saúde.

Além dos pressupostos acima exigidos pela Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02, a *Automated Dose Dispensing Guidelines* inclui ainda outro critério importante para inclusão na PIM. A toxicidade e potencial para contaminação cruzada dos medicamentos devem ser considerados antes da reembalagem. Se a retirada da embalagem original cria risco de contaminação cruzada, de forma a afetar outros medicamentos, este medicamento não é adequado para inclusão na PIM (25).

4.4. Exceções à PIM

Todos os medicamentos que contrariam os pressupostos acima, são exceções à PIM. Estes serão alvo de estudo no restante do projeto.

4.4.1. Medicamentos higroscópicos

Higroscopia pode ser definida como a capacidade de absorção e adsorção de água ou liquefação ao contacto com a água. No caso de adsorção, há formação de um aglomerado que resulta na alteração de propriedades macroscópicas e de escoamento (26). A liquefação ocorre com subsequente dissolução do sólido, o que altera também suas características físicas (26). O caso mais relevante é absorção de água e, pela formação de hidratos ou apenas sólidos amorfos, formará um produto com propriedades termodinâmicas diferentes ou com menor estabilidade química e física (26). Dessa forma, a higroscopia está diretamente relacionada com a estabilidade de um medicamento, que é um pressuposto para a inclusão na PIM.

Por isso, a Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 refere que a PIM "não é aplicável a medicamentos higroscópicos, nomeadamente formas dispersíveis, orodispersíveis, efervescentes, bucais ou sublinguais, liofilizados orais, pastilhas e pastilhas moles" (1). Mesmo alguns destes sendo formas farmacêuticas unitárias sólidas para administração por via oral, primeiro pressuposto, não obedecem ao segundo pressuposto, já que não é possível garantir estabilidade após a retirada da embalagem.

Ainda segundo à Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02, devido à higroscopia, recomenda-se manter os medicamentos contendo ácido acetilsalicílico na embalagem primária original (1). Além disso, para medicamentos contendo furosemida e carbamazepina é necessário analisar os excipientes. No caso da furosemida são considerados seguros, os excipientes com baixo teor de humidade como o estearato de

magnésio, mono-hidrato de lactose e amido de milho (1). Já para a carbamazepina é preciso estudar se a formulação contém excipientes sensíveis à humidade (1).

Como forma de minimizar possíveis problemas causados pela humidade, a sala de produção tem a humidade controlada duas vezes ao dia e registada pelo farmacêutico responsável. Além disso, a última *guideline* para prática de ADD tem como medida de prevenção a inserção de um agente dessecante no cânister, local de armazenamento intermediário anterior à reembalagem na saqueta a ser dispensada, de medicamentos higroscópicos (25). Assim, conclui-se que é preciso conhecer a natureza dos fármacos e também dos excipientes para inclusão na PIM e que também é possível diminuir riscos por medidas preventivas.

4.4.2. Medicamentos fotossensíveis

Durante o ciclo de vida de um medicamento, a sua qualidade é afetada pela exposição à luz. Tanto na produção, armazenamento e distribuição, quanto no próprio uso do medicamento a maioria dos medicamentos é exposto à luz. A luz pode provocar alterações nas características físico-químicas dos fármacos e consequentemente afetar a sua estabilidade. Os fármacos que sofrem com a exposição à luz são chamados fotossensíveis. Apesar da radiação ultravioleta ser a maior responsável pelas alterações, luzes artificiais também podem causar alterações em substâncias ativas fotossensíveis (27).

Devido a isso, a Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 refere que a PIM "não é aplicável a medicamentos (...) que são sensíveis à luz". Porém, também refere, por exemplo, que a furosemida, fármaco fotossensível, pode ser incluída na PIM junto ao aconselhamento de "proteger da luz colocando material de proteção" (1). Outro fármaco fotossensível é a oxibutinina (28).

Como os equipamentos que produzem as saquetas individualizadas têm a possibilidade de armazenar os cânisters no interior, é possível proteger medicamentos que contém fármacos fotossensíveis colocando os respectivos cânisters apenas no interior. Atualmente, estes possuem uma etiqueta para que seja fácil de identificar quais cânisters necessariamente devem ser posicionados no interior da máquina. A furosemida é um medicamento largamente utilizado em idosos, por isso esta medida é muito importante, já que sem ela não seria possível incluir a furosemida na PIM e facilitar a adesão à terapêutica.

4.4.3. Medicamentos com maior risco de contaminação cruzada

A contaminação cruzada é um risco para utentes utilizadores de produtos farmacêuticos Isso porque as substâncias carregadas podem danificar outros medicamentos, afetando a sua qualidade, e também por si só podem ser perigosas para

o utente em questão (29). Dessa forma, alguns medicamentos não devem ser inclusos no ADD (25).

A resistência a antibióticos (AMR) é um assunto complexo que envolve diversos fatores. Primeiramente, a resistência aos antibióticos do ponto de vista clínico ocorre quando as hipóteses de tratamento de uma infeção causada por um microrganismo são baixas com um antibiótico específico (30). O conjunto de genes que tornam uma bactéria resistente a um determinado antibiótico é chamado de resistoma, que são os genes de resistência antimicrobiana (ARGs). Estes podem ser transferidos horizontalmente entre bactérias, o que é uma forma de contribuição para AMR (30). Os ARGs existiam antes da intervenção do homem com antibióticos e provavelmente atuavam em funções básicas da célula bacteriana (30).

Por outro lado, o aparecimento e manutenção de genes resistentes a antibióticos nas bactérias é majoritariamente dependente da pressão seletiva causada pelos antibióticos (31). O uso extensivo de antibióticos na agricultura, uso errôneo de antibióticos por automedicação, prescrições erradas de antibióticos são alguns dos responsáveis por essa pressão seletiva (32). Para as classes dos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, anfenicóis, macrólidos, tetraciclinas, rifampicinas, glicopéptidos, quinolonas, estreptograminas, oxazolidinonas, lipopéptidos e diarilquinolinas já foram encontrados microorganismos com genes resistentes (32). Incluir antibióticos na PIM seria uma forma de contribuir para a AMR por contaminação cruzada. Visto que este é um problema global muito sério e esses medicamentos são geralmente usados por curto período, são uma exceção da Norma PIM e não devem ser incluídos.

Medicamentos sensibilizantes ou alergénicos devem ser excluídos da PIM. Sabe-se que pessoas alérgicas têm uma resposta heterogénea a partir de anticorpos do tipo imunoglubulina E (IgE) que vai depender do alergéneo em questão e da resposta específica do indivíduo (33). Essas respostas de hipersensibilidade também podem ser mediadas por outros anticorpos, pelo sistema do complemento ou por células T (34). No geral, essas respostas podem causar reações atópicas (locais) ou anafiláticas, que são sistémicas e de perigo de vida (34). Por isso, mesmo sendo prescritos para pessoas não alérgicas, poderiam chegar a utentes alérgicos por contaminação cruzada (1, 25), então não devem ser incluídos na PIM.

Alguns exemplos desses fármacos sensibilizantes são penicilinas e cefalosporinas (25) Sabe-se que as penicilinas formam complexos hapteno-portador pela ligação covalente a proteínas no sangue. O anel beta-lactâmico liga-se à lisina das proteínas e quando liga-se a uma matriz de polilisina cria-se o principal determinante antigénico que é a peniciloil polilisina. Assim aplica-se modelo haptenos/pró-haptenos para explicar a hipersensibilidade causada pelas penicilinas tanto por resposta inata quanto por resposta

mediada por anticorpos. Nas respostas mediadas por IgE, as células dendríticas ligam-se e internalizam a penicilina ligada a proteínas para apresentação a linfócitos T CD4 naive. Na presença de IL-4, estas células transformam-se em linfócitos Th2 produzindo mais IL-4 e IL-13. Dessa forma, induz-se a diferenciação de linfócitos B que entram na circulação plasmática liberando anticorpos IgE específicos para penicilina. Estes ligam-se a porção Fc de recetores em basófilos e mastócitos. Quando há nova exposição à penicilina, há ligação cruzada dos recetores aos anticorpos IgE e consequente desgranulação e liberação de susbtâncias inflamatórias solúveis como triptase, prostaglandinas, leucotrienos e histamina. Estas substâncias, por fim, levam às manifestações clínicas. (35).

Medicamentos citotóxicos também não podem ser incluídos no ADD. Estes medicamentos são de alto risco caso ocorra contaminação cruzada (25). Apesar das variedades de estruturas, mecanismos de ação e alvos moleculares, o objetivo destes medicamentos é a morte celular, sendo mais ou menos específica para células saudáveis ou malignas (5). Por isso, são medicamentos que necessitam de equipamentos de proteção mais rigorosos para proteção dos farmacêuticos e também dos enfermeiros, se for o caso no momento de utilização do medicamento (36). A ciclofosfamida e o metotrexato são exemplos de fármacos citotóxicos que mesmo existindo em forma farmacêutica unitária sólida, não podem entrar na PIM (Infarmed, 2022).

Medicamentos teratogénicos não devem ser incluídos na PIM. Estes medicamentos são considerados teratogénicos quando causam efeitos adversos sobre o embrião-feto (37). Os danos podem ser classificados em malformações, atraso no crescimento intrauterino, perda de concepto (morte fetal tardia ou perinatal, abortos) e deficiências funcionais (37). É muito difícil identificar novas substâncias teratogénicas devido às dificuldades de investigação da teratogenicidade em humanos, que seria o último passo da investigação após condução de estudos em animais e possivelmente no homem e avaliação do risco obtido nestes estudos (37). Nesse contexto, medicamentos teratogénicos são de alto risco para contaminação cruzada (25). O ácido valproico e lítio são exemplos de medicamentos com potencial teratógeno (37) que não devem ser incluídos na PIM.

É possível observar que a contaminação cruzada deve sempre ser levada em consideração antes da inclusão de medicamentos na PIM. Por outro lado, durante o processo também é importante diminuir riscos tomando algumas medidas preventivas (25). Não desinblistar medicamentos muito friáveis; utilizar equipamento para uso único em alguns medicamentos como medicamentos mais sensibilizantes, alergéneos ou tóxicos; inserir medicamentos de forma manual no ADD; e embalar um medicamento por saqueta são algumas dessas medidas (25). Além disso, recomenda-se também a escolha

de cápsulas ou comprimidos revestidos porque em princípio a substância ativa não está na superfície do medicamento (25). Assim, superam-se as medidas básicas de limpeza e boas práticas na diminuição do risco de contaminação cruzada.

4.4.4. Medicamentos com precauções especiais de conservação ou com menção "conservar na embalagem de origem"

As embalagens primárias geralmente são escolhidas tendo como principal critério estudos iniciais da estabilidade do medicamento chamados "*stress testing*" (23). Existem embalagens mais ou menos protetoras em relação a diversos critérios (38). Blister alumínio-alumínio é um exemplo de escolha para medicamentos que precisam ser protegidos da humidade. Vidros e plástico em âmbar ou equivalentes em opacidade são exemplos de embalagens para medicamentos fotossensíveis porque filtram a luz UV. Embalagens contendo agentes exsicantes como saquetas contendo sílica são pensadas para medicamentos higroscópicos que também precisam ser protegidos da humidade (39). Dessa forma, quando um medicamento candidato a entrar na PIM apresenta alguma dessas embalagens primárias, é provável que este não tenha condições de estabilidade para entrar na PIM (1). Contudo, o emblistamento das residências séniores é feito apenas para 7 dias e manipulado apenas pelos profissionais, pelo que será seguro. Apenas na dispensa PIM ao domicilio é que poderá ser um impedimento.

Além disso, medicamentos que precisam ser conservados no frigorífico também não podem ser incluídos na PIM.

4.4.5. Medicamentos destinados a uso intermitente

Medicamentos de uso intermitente significam, pelo menos, duas alterações à terapêutica: uma para incluir um novo medicamento e outra para retirá-lo após o período de utilização. Nesse contexto, já percebe-se um fator de inconveniência para o processo como um todo. Além disso, caso fossem incluídos, seria preciso ter ciência da estabilidade após reembalagem e do potencial para contaminação cruzada e suas consequências. Dessa forma, medicamentos destinados a uso intermitente não devem ser incluídos na PIM (1).

4.4.6. O Medicamentos estupefacientes

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são de grande importância no tratamento de diversas doenças devido às suas propriedades, desde que sejam usados de forma correta (40). O Decreto Lei nº 15/93 divide os estupefacientes e substâncias psicotrópicas em diferentes tabelas de acordo com sua natureza (41).

Segundo o *National Cancer Institute* (42), *os* medicamentos estupefacientes são fármacos usados para tratar dor moderada a severa que atuam nos recetores opioides no

sistema nervoso central (SNC). A morfina e codeína são exemplos clássicos que ilustram a classe (5), porém existem diversos outros em comercialização em Portugal em forma farmacêutica unitária sólida como tapentadol, sufentanilo, oxicodona, metadona, hidromorfona, fentanilo e buprenorfina (Infarmed, 2022). Esses medicamentos podem atuar em recetores opioides do tipo δ, κ e μ. Estes recetores pertencem à família dos recetores ligados à proteína G (GPCRs) ligados à proteína rodopsina (5). A relação estrutura-atividade geralmente está associada a um domínio hidrofóbico que interage com o recetor mantendo a molécula ligada ao recetor e a um anel fenólico e a um azoto protonado que se liga ao recetor e desencadeiam ação (5).

Após distribuição sistêmica, os analgésicos opiáceos atuam no cérebro, medula, e em alguns casos nas periferias. No cérebro, os agonistas dos recetores opioides bloqueiam a liberação do neurotransmissor inibitório ácido amino-butírico (GABA). Assim, a substância cinzenta periaquedutal com suas projeções ativam na medula a liberação de noradrenalina (NE) e serotonina (5-HT) a nível do corno dorsal espinhal. Com isso, a excitabilidade no corno dorsal é atenuada aliviando a dor (5).

A depressão respiratória é um dos efeitos secundários dos medicamentos opiáceos. A frequência e volume respiratório dependem do ritmo gerado no bulbo, decorrente da resposta de quimiossensores quanto a concentração sanguínea de O_2 e CO_2. Os medicamentos opiáceos através dos recetores opioides diminuem a resposta ventilatória que se teria com aumento de CO_2 (5). O uso de medicamentos opiáceos também pode causar tolerância e dependência. Pensa-se que esta dependência não está associada à dessensibilização ou degradação dos recetores opioides, mas pelo contrário, à falta de dessensibilização pode gerar sinalização prolongada contribuindo para adaptações celulares e desenvolvimento da tolerância (5). Além disso, os neurônios adaptam os seus mecanismos de sinalização. Com ativação dos recetores opioides μ, ocorre o desacoplamento da ocupação do recetor e a função que deveria exercer, demonstrado pela inibição da adenilciclase, ativação de canais K^+, inibição de correntes de Ca^{2+} e inibição da liberação terminal de neurotransmissores (5). Por outro lado, também há mudança contrarregulatória adaptativa que ocorre com aumento de AMP cíclico pela superativação da adenilciclase. Esta ativação leva a um estado excitatório, o que aumenta a liberação terminal de neurotransmissores (5).

Outra classe de medicamentos que se enquadra no Decreto Lei nº 15/93 são as benzodiazepinas (43). Estas são atualmente muito utilizadas no tratamento sintomático de insónia e ansiedade. As benzodiazepinas podem ser divididas consoante a duração de ação. Alguns exemplos de benzodiazepinas de curta duração em Portugal são triazolam, midazolam, e zolpidem, este último que na realidade é um análogo das benzodiazepinas. O oxazepam, lorazepam, bromazepam, clonazepam e alprazolam são

exemplos de benzodiazepinas de ação intermédia no mercado português. Por fim alguns exemplos de benzodiazepinas de ação longa são o diazepam, clobazam e cloxazolam também presentes em Portugal (Infarmed, 2022) (5).

As benzodiazepinas utilizadas atualmente promovem a ligação do GABA ao subtipo GABAa de recetores GABA (5). Os recetores ionotrópicos GABAa são 5 subunidades que agrupadas formam um canal de cloreto (Figura 1). Estes recetores são responsáveis por grande parte da neurotransmissão inibitória no SNC. Dessa forma, as benzodiazepinas são usadas pelo seus efeitos sedativo-hipnótico, relaxante muscular, ansiolítico e anticonvulsivante (5).

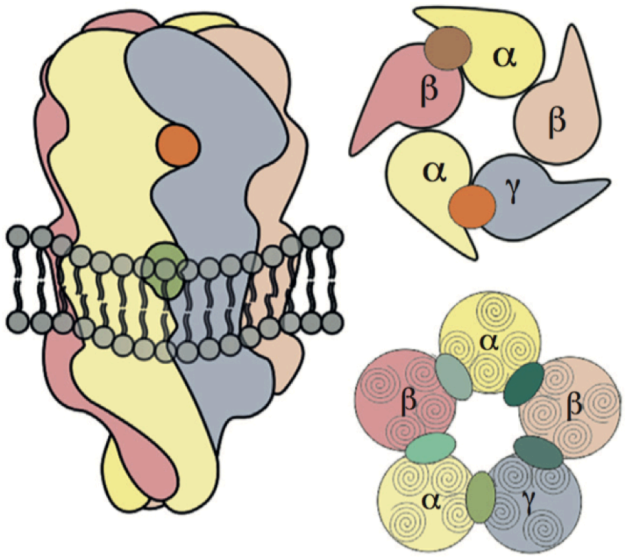


Figura 1: À esquerda observa-se o recetor GABAa na membrana com a área laranja extracelular na interface entra as subunidades α/γ de grande afinidade para as benzodiazepinas e a área verde de menor afinidade. À direita no topo está a visão extracelular do receptor enquanto à direita abaixo está representado um corte próximo à membrana (adaptado de (44)).

Embora as benzodiazepinas tenham efeitos semelhantes, as diferenças quantitativas são grandes em termos de farmacocinética e farmacodinâmica, gerando diferentes aplicações terapêuticas. Ao estudar o recetor GABAa e sua interação com as diferentes benzodiazepinas, desenvolveu-se o zolpidem, uma imidazopiridina. Este exerce o efeito sedativo-hipnótico ao interagir com um subconjunto específico de sítios de ligação das benzodiazepinas (5).

Os fármacos barbitúricos eram extensamente utilizados por seu efeito hipnótico e sedativo, até serem substituídos pelo grupo mais seguro das benzodiazepinas. Ainda são utilizados para algumas situações específicas (5). São todos derivados do ácido barbitúrico e são depressores reversíveis de tecidos excitáveis (5). Atualmente em Portugal, só é comercializado o fenobarbital em forma unitária sólida (Infarmed, 2022). Estes medicamentos atuam diretamente nos recetores GABA, ativando-os. Por isso, são mais perigosos que as benzodiazepinas, que só aumentam a afinidade ao GABA. Além

disso, diferente das benzodiazepinas, os barbitúricos possuem margem de seletividade estreita que gera uma janela terapêutica estreita, isto é, com pequeno aumento da dose, há perda da seletividade e depressão sináptica não seletiva (45). Isso pode levar à depressão respiratória e até à morte (5).

Dessa forma, segundo a Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 (1), os medicamentos estupefacientes podem ser incluídos na PIM mas são uma das exceções porque devem ser armazenados em área reservada de acesso condicionado durante a permanência na farmácia, cumprindo a legislação em vigor (41).

4.4.7. Medicamentos com várias substâncias ativas

Os medicamentos com várias substâncias ativas são uma forma de simplificar a terapêutica para o utente. Durante a formulação, é estudado como os fármacos interagem e sua estabilidade em conjunto (23). Porém, pouco sabe-se como é esta situação quando o medicamento é retirado da embalagem.

Segundo a Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 (1), não há consenso sobre a estabilidade de medicamentos contendo várias substâncias ativas após a reembalagem. Nesse contexto, o ideal seria buscar conhecimento e estudos de estabilidade que provassem a qualidade do medicamento após reembalagem (25). Porém, como esta informação quase sempre não está disponível, fica a critério do farmacêutico a inclusão ou não na PIM com base nos estudos existentes inespecíficos. No Farmapack® o emblistamento é apenas para 7 dias, diminuindo muito as hipóteses de alterações significativas.

4.5. Formação interna para equipa

Em agosto, realizei a formação interna para a equipa de forma a passar o conhecimento estudado. Com uma breve apresentação para os colaboradores e auxílio de material impresso (Anexos 2 e 3), pude explicar as exceções da Norma PIM com aplicabilidade e citando exemplos práticos.

4.6. Conclusão

A PIM é uma estratégia farmacêutica muito importante para a melhoria da qualidade de vida de doentes polimedicados e em lares. Assim, é essencial que seja segura e eficaz. Com o projeto desenvolvido foi possível abordar e elucidar diversas exceções da Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02. Além disso, a pesquisa feita foi útil para os colaboradores da FB devido à formação interna apresentada à equipa.

5. Tema 2: Manipulação pediátrica: o interesse da manipulação de medicamentos para crianças

5.1. Enquadramento teórico

Dosagens apropriadas em relação à idade são um desafio para o desenvolvimento de medicamentos. A população pediátrica difere em vários aspectos da população escolhida para participação nos ensaios clínicos (46). Assim, os ensaios clínicos que asseguram segurança e eficácia para maioria das pessoas não representa a população pediátrica (46).

O utente deve ter acesso a medicamentos mais compatíveis com seu perfil fisiopatológico. Os medicamentos manipulados são uma forma de superar inadequações dos medicamentos produzidos pelas indústrias para certos utentes (47). Tendo em vista a falta de medicamentos apropriados para a população pediátrica, a manipulação pediátrica é uma estratégia excelente para garantir o tratamento seguro e eficaz de crianças.

O Decreto Lei nº 95/2004 regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados (48). Os medicamentos devem ser preparados seguindo as boas práticas estabelecidas na Portaria nº 594/2004 (49). Além disso, existe uma lista de equipamentos mínimos de existência obrigatória para operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados que consta na Deliberação nº 1500/2004 (50).

5.2. Objetivos

Durante o período no Laboratório de Manipulação, pude notar a importância da manipulação pediátrica para os utentes. Nesse contexto, pensei que seria muito importante o aconselhamento ao responsável pela criança. O objetivo geral deste projeto é ampliar e facilitar o acesso a este conhecimento.

Como objetivo específico está a criação de uma tabela contendo os medicamentos manipulados para crianças mais comummente preparados na FB. Na mesma tabela encontram-se posologia, forma de uso, efeitos adversos mais comuns, se há comparticipação ou não e objetivo do tratamento.

5.3. Medicamentos manipulados para uso pediátrico selecionados

Os medicamentos direcionados para a população pediátrica podem ter diferentes formas farmacêuticas e vias de administração (51). Neste projeto, as formas farmacêuticas abordadas são soluções e suspensões para administração por via oral, porque são as escolhas mais comuns e apropriadas para este seguimento de utentes (52). Abaixo, segue uma série de medicamentos manipulados preparados no Laboratório de Manipulação da FB voltados para a população pediátrica.

5.3.1. Medicamentos para doenças cardiovasculares

O propranolol é um anti-hipertensor beta-bloqueador extremamente conhecido. Pode ser utilizado para controlo da hipertensão, da maioria das arritmias e da ansiedade e taquicardia ansiosa; profilaxia após enfarte agudo do miocárdio e da enxaqueca;

tratamento da angina do peito, do tremor essencial, da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, do feocromocitoma; e adjuvante no tratamento da tirotoxicose (53). Em Portugal, há ainda o medicamento Hemangiol® que contém propranolol em solução. Este é indicado para casos de hemangioma infantil proliferativo em que é preciso terapêutica sistémica (54).

O hemangioma infantil é o tumor benigno mais comum na infância que parece ser resultado de um desequilíbrio da angiogénese intrínseca e na regulação da vasculogénese em combinação com outros fatores como hipóxia tecidular. Geralmente a doença ocorre em 3 fases: primeira fase de proliferação, segunda fase de estabilização e terceira fase de regressão espontânea. Quando não tratado, mais da metade dos casos apresenta sequelas significativas como telangectasia, tecido fibroadiposo residual e cicatriz atrófica por exemplo (55). O tratamento de primeira linha é o propranolol indicado nos casos de risco vital, risco funcional, dor e ulceração, quando são identificadas anomalias associadas e também deve ser levado em consideração o risco estético (55).

A posologia recomendada é ajustada em 3 semanas. Inicia-se com 1 mg/kg/dia dividida em duas doses com no mínimo 9 horas de diferença. Nas semanas seguintes aumenta-se 1 mg/kg/dia a cada semana até chegar à 3 mg/kg/dia (54, 55). A administração deve ser feita após as refeições para diminuição do risco de hipoglicemia (54).

Os efeitos secundários mais comuns do uso do propranolol no tratamento de hemangioma infantil são alterações do sono, pesadelos, insónia, diarreia e extremidades frias (55). Os beta-bloqueadores são bem conhecidos por causarem broncoespasmo, bradicardia, hipotensão, diminuição da taxa de filtração e hipoglicemia. Dessa forma, é importante que o médico prescritor saiba história clínica e realize exame físico antes do tratamento, visto que tais efeitos adversos levam às seguintes contra indicações: insuficiência cardíaca, bradicardia, hipotensão, asma, bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º grau entre outras (55).

Este medicamento é de elevada importância, pelo que entra na lista dos medicamentos manipulados comparticipados pelo estado (56). Na Tabela III, estão listados os componentes da fórmula do medicamento manipulado contendo cloridrato de propranolol a 0,2%. Dentre os outros excipientes há a essência de banana apenas para tornar as características organolépticas mais interessantes para a criança. A solução de ácido cítrico é necessária para ajustar o pH (7) da solução a 3,5. O veículo para preparação de soluções e suspensões orais (B.12) do Formulário Galénico Português (FGP) é composto por sacarose, metilcelulose, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, essência hidrossolúvel de banana e água purificada. Este veículo reúne propriedades que garantem a dissolução, no caso das soluções, e dispersão, no caso

das suspensões, das substâncias ativas de forma fácil e rápida gerando medicamentos de qualidade (20). A solução final deve ser conservada no frigorífico (2-8ºC) ao abrigo da luz em frasco âmbar.

Tabela III: Solução Oral de Cloridrato de Propanolol a 0,2% (m/V)

Constituintes	Quantidades
Cloridrato de propranolol	0,60 mL
Essência de banana	0,60 g
Solução de ácido cítrico a 25%	3,00 mL
Veículo para preparação de sol. e susp. orais (FG B.12)	297,60 mL
Total:	**300,00 mL**

O captopril é o primeiro inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) comercializado (5). Como inibidor da ECA, inibe a conversão da angiotensina I em angiotensina II (ativa). Com menos angiotensina II ativa, há menor pressão arterial e maior excreção de sódio pela urina. Com menos angiotensina II também há maior produção de renina e consequentemente angiotensina I pelo mecanismo de feedback negativo. A angiotensina I é transformada em um péptido vasodilatador, isto é, contribuindo para diminuição da tensão arterial (5).

O captopril é utilizado no tratamento da hipertensão, da insuficiência cardíaca crónica com redução da função ventricular sistólica, de enfarte do miocárdio a curto prazo e nefropatia diabética do tipo I. Também é usado na prevenção da insuficiência cardíaca sintomática (57). No mercado em Portugal, existem apenas medicamentos contendo captopril em forma farmacêutica unitária sólida. Por isso, o medicamento manipulado é uma importante alternativa e também é comparticipado pelo estado (56).

Nas crianças é usado em tratamentos de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. A dose inicial pode causar hipotensão grave nas crianças e por isso deve-se iniciar o tratamento com uma dose de 100 µg/kg com monitoramento da tensão arterial por pelo menos 2 horas (58). A dose final e intervalo devem ser ajustados segundo à resposta do doente, mas geralmente a administração é feita 3 vezes ao dia (57) e não deve exceder 2-3 mg/kg/dia (59). No geral, os efeitos adversos mais frequentes do uso de captopril são insónia, disgeusia, tonturas, tosse seca irritativa, dispneia, náuseas, vómitos, dor abdominal, obstipação, boca seca, dispepsia, prurido, exantema e alopecia (57). A tosse seca ocorre devido ao acúmulo de bradicinina nos pulmões (5) porque a ECA também é responsável pela degradação desta em um péptido inativo. Geralmente a bradicinina tem tempo de semi-vida curto pela ação da ECA, com uso de inibidores da ECA o tempo de

semi-vida aumenta e o acúmulo de bradicinina estimula liberação de prostaglandinas, que são inflamatórias gerando a tosse irritativa. A reação ocorre em indivíduos susceptíveis sendo classificada como uma reação de hipersensibilidade não imune do tipo B. Porém outras duas metaloproteinases, a aminopeptidade P e a endopeptídase neutra, também são responsáveis pela degradação da bradicinina. Assim, outros mecanismos também devem ser levados em consideração para explicar a tosse provocada pelo uso de um inibidor da ECA. A hiperreatividade brônquica e asma podem ser fatores de risco para tosse causada por inibidores da ECA. O polimorfismo genético de inserções e deleções na ECA e polimorfismo do recetor β_2 da bradicinina também podem influenciar neste efeito adverso (60).

A fórmula presente na Tabela IV corresponde o medicamento manipulado preparado no Laboratório de Manipulação da FB contendo captopril a 0,1%. A sacarina sódica e a essência de banana são responsáveis por tornar as características organolépticas adequadas para as crianças. O EDTA sódico é um quelante de metais para garantir a estabilidade da substância ativa (61). O ácido ascórbico é um antioxidante também para a proteção da substância ativa (7). O concentrado de parabenos garante a estabilidade microbiológica da solução por serem conservantes (7). Por fim a água purificada é o veículo da solução. Este medicamento deve ser conservado no frigorífico (2-8ºC) ao abrigo da luz para manter suas características.

Tabela IV: Solução Oral de Captopril 0,1% (m/V)

Constituintes	**Quantidades**
Captopril	0,20 g
Sacarina sódica	0,20 g
EDTA sódico	0,02 g
Ácido ascórbico	1,00 g
Concentrado de parabenos	2,00 g
Essência de banana	0,40 mL
Água purificada	196,18 mL
Total:	**200,00 mL**

A espironolactona é um anti-hipertensor da classe dos diuréticos poupadores de potássio por ser antagonista do recetor mineralocorticoide. As células epiteliais do túbulo contornado distal e do tubo coletor contém estes recetores com alta finidade pela aldosterona. Normalmente, a aldosterona liga-se a estes recetores, cria um complexo que é transportado ao núcleo e regula a expressão de várias proteínas. Dessa forma, a voltagem da membrana plasmática é alterada promovendo a secreção de K^+e H^+ para o

lúmen. Com um antagonista desses recetores, esse processo é inibido, poupando potássio (5).

A espironolactona é indicada em situações de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática com ascite e edema, síndrome nefrótica, diagnóstico de aldosteronismo primário e hipertensão essencial (62). Para as crianças, além destas indicações inclui-se também o tratamento na displasia broncopulmonar (63). A dose varia com a idade e objetivo do tratamento. Como diurético para neonatos a dose é de 1-3 mg/kg/dia. Como diurético e para hipertensão arterial em crianças dose é de 1-3 mg/kg uma ou duas vezes ao dia com uma dose máxima de 100 mg/dia. Por fim, para diagnóstico de altdosteronismo primário em crianças, a dose é de 125-375 mg/m^2/dia em uma ou duas vezes ao dia. Em Portugal existem apenas medicamentos em forma farmacêutica unitária sólida contendo espironolactona para venda no mercado. Por isso, há comparticipação pelo estado da suspensão de espironolactona (56).

Os efeitos secundários mais frequentes causados pela espironolactona são hipercaliemia, estado confusional, tonturas, cefaleias, sonolência, náuseas, diarreia, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares, lesão renal aguda, mal estar geral e astenia (62, 63). Um estudo observacional com 100 crianças demonstrou hipercaliemia inicialmente, e hipocaliemia a longo prazo (64).

A Tabela V mostra uma suspensão contendo espironolactona a 1% preparada no Laboratório de Manipulação da FB. A essência de banana está presente de forma a adequar as características organolépticas ao paladar da criança. A solução de ácido cítrico é necessária para ajustar o pH (7) em 4,5. Por fim, o veículo utilizado é o mesmo antes citado (FG B.12). A suspensão deve ser embalada em frasco âmbar para proteção contra a luz.

Tabela V: Suspensão Oral de Espironolactona a 1% (m/V)

Constituintes	**Quantidades**
Espironolactona	0,50 g
Essência de banana	0,25 mL
Solução de ácido cítrico a 25%	0,25 mL
Veículo para preparação de sol. e susp. orais (FG B.12)	49,00 mL
Total:	**50,00 mL**

5.3.2. Quimioterapia antimicrobiana

O trimetoprim é um antibiótico utilizado contra diversas infeções causadas por diferentes espécies de bactéria. Atualmente em Portugal, o único medicamento em forma farmacêutica líquida por via oral contendo trimetoprim é o Bactrim® (65), que também

contém sulfametoxazol. Geralmente esta combinação é usada no tratamento de infeções respiratórias, infeções renais e urogenitais, infeções do aparelho gastrointestinal, infeções da pele e partes moles.

O trimetoprim tem como mecanismo de ação a inibição da reação de redução do dihidrofolato em tetrahidrofolato, que é necessária para as reações de transferência de carbonos (5). Este mecanismo não é tóxico devido à elevada seletividade para enzimas de organismos menores (5). Como a combinação de trimetoprim com sulfametoxazol é mais largamente utilizada, os efeitos adversos reportados referem-se à combinação. Os efeitos mais comuns são cutâneos (prurido e exantema) e perturbações gastrointestinais (65, 66).

A fórmula apresentada na Tabela VI é de um medicamento manipulado preparado no Laboratório de Manipulação da FB contendo trimetoprim. Além da substância ativa na concentração de 1%, contém essência de banana como edulcorante para melhorar as características organolépticas e xarope simples como veículo. A suspensão deve ser conservada no frigorífico (2-8ºC) ao abrigo da luz para garantir a estabilidade do medicamento.

Por sua vez, a nitrofurantoína é um antibiótico da classe dos nitrofuranos sintéticos utilizado para tratamento e prevenção de infeções do trato urinário. A sua ação dá-se após ativação por enzimas que gera intermediários reativos que causam dano no DNA (5). Os efeitos adversos mais reportados em adultos e crianças são gastrointestinais: desconforto abdominal, náusea e vómitos. Em seguida são os efeitos cutâneos: lesões maculopapulares (66).

Na Tabela VII, apresenta-se um medicamento manipulado contendo nitrofuratoína produzido pelo Laboratório de Manipulação da FB. Primeiramente, a nitrofurantoína é obtida pelas cápsulas de Furadantina® (Infarmed, 2022) para um total de 1,5 g de substância ativa. A essência de banana melhora as características organolépticas e ainda há o veículo para suspensões orais do FGP.

As infeções do trato urinário (ITU) são infeções muito comuns em crianças e de difícil diagnóstico pela inespecificidade dos sintomas muitas vezes. É ainda mais complexo em lactentes. A maioria das infeções é ascendente pela uretra e o agente etiológico mais comum é *Escherichia coli*. Estes dois medicamentos são utilizados em situações de quimioprofilaxia de ITU em crianças com ITU recorrentes, que foram muitas vezes hospitalizadas. Em relação ao trimetoprim é preciso ter em atenção para o uso apenas em crianças com mais de dois meses de idade (67). Ambos são medicamentos manipulados comparticipados pelo estado (56) devido a estas situações reconhecidas.

A posologia de trimetoprim indicada para tratamento de ITU é de 8 mg/kg/dia dividia em duas tomas quando em associação com sulfametoxazol. Em relação à

quimioprofilaxia de ITU recorrentes a posologia de trimetoprim indicada é de 2 mg/kg/dia em uma toma, enquanto a posologia de nitrofurantoína é de 1-2 mg/kg/dia em uma toma, tendo em conta que a dose máxima deve ser de 100 mg/dia (67).

Tabela VI: Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

Constituintes	Quantidades
Trimetoprim	1,00 g
Xarope simples	99,00 mL
Essência de banana	0,10 mL
Total:	**100,00 mL**

Tabela VII: Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5% (m/V)

Constituintes	Quantidades
Cápsulas de nitrofurantoína 100 mg	15 unidades (1,5 g)
Essência de banana	0,60 mL
Veículo para preparação de sol. e susp. orais (FG B.12)	285,00 mL
Total:	**300,00 mL**

5.3.3. Outras terapêuticas

A solução de fosfato de sódio é uma forma de suplementação de fosfato e também é conhecida como solução de Joulie, neste caso, modificada. Esta solução é utilizada em casos de hipofosfatémia (68), isto é, quando os níveis séricos de fosfato estão abaixo dos valores de referência de acordo com a faixa etária (69). Esta condição pode levar a complicações agudas como a rabdomiólise que pode levar à insuficiência renal aguda grave. A hipofosfatémia crónica pode gerar complicações músculo-esqueléticas, no tecido ósseo e no sistema nervoso central (69).

A hipofosfatémia pode ter diversas causas. A falta de fosfato pode ter origem pelo desvio de fosfato para o meio intracelular que pode ocorrer por estímulo a glicólise por administração de glicose, frutose, xylitol, lactato, insulina, glucagon e catecolaminas. Estados anabólicos também podem levar fosfato para dentro da célula com administração de aminoácidos, hormônios androgénicos, nutrição parenteral e hiperalimentação. Pode haver também menor absorção intestinal ou perda excessiva de fosfato pelo trato gastrointestinal devido a deficiência seletiva de fosfato na dieta, administração de antiácidos quelantes de fosfato, síndrome de má absorção intestinal com diminuição de absorção de vitamina D e até vómitos. Além disso, a redução de reabsorção tubular renal de fosfato pode também causar hipofosfatémia. Esta redução

pode ser causada por hiperparatireoidismo, raquitismo hipofosfatémico familiar ou não-familiar, síndrome de Toni-Debrè- Fanconi ou distúrbios secundários como acidose metabólica crónica, cetoacidose diabética, diurese osmótica ou uso de diuréticos, expansão de volume e distúrbios eletrolíticos (69).

O tratamento para crianças tem como base a reposição do fosfato por meio da suplementação oral. A dose e posologia depende da severidade da deficiência em fosfato e da idade da criança. Além disso, é evidente a necessidade do tratamento da causa da hipofosfatémia concomitantemente (69).

A solução descrita na Tabela VIII é um medicamento manipulado preparado no Laboratório de Manipulação da FB com o objetivo de restaurar os níveis séricos de fosfato aos valores de referência. Nessa fórmula o fosfato dissódico anidro e o ácido fosfórico a 85% são as fontes de fosfato, isto é, substâncias ativas da solução. A essência de banana é um edulcorante para que as características organolépticas sejam agradáveis ao paladar da criança. Por fim, a água é o veículo da solução. conservação no frigorífico (2-8ºC) abrigo luz e ar

Tabela VIII: Solução Oral de Fosfato de Sódio (solução de Joulie modificada)

Constituintes	**Quantidades**
Ácido fosfórico 85%	8,70 mL
Fosfato dissódico anidro	16,20 g
Essência de banana	0,30 mL
Água purificada	138,00 mL
Total:	**150,00 mL**

A oxibutinina é um fármaco utilizado no tratamento da bexiga hiperativa ou neurogénica. Por ser antagonista dos recetores muscarínicos M1, M2 e M3, antagoniza o controle parassimpático da bexiga. Dessa forma, diminui a pressão intravesicular, aumenta a capacidade e diminui a frequência de contrações da bexiga (5).

O uso deste medicamento é de extrema importância para crianças com bexiga neurogénica. Esta condição decorre como consequência de alguma doença congénita, tumores, neuropatias adquiridas ou congénitas, traumas medulares ou mielites. Nas crianças, geralmente as causas são doenças congénitas como mielomeningocele, paralisia cerebral e agenesia sacral. Dessa forma, ocorre lesão da inervação vesicoesfincteriana normal que levam aos distúrbios miccionais (70).

O tratamento, por ser sintomático, deve ser pelo menor tempo possível (28). Em relação à população pediátrica a FDA aprova o uso da substância em crianças maiores que 5 anos (71). Os efeitos adversos comuns são boca seca, constipação, sonolência e

disfunções cognitivas. Em um estudo, foram observados os seguintes efeitos adversos de oxibutinina por via oral em crianças com mielomeningocele: febre, rubor facial, boca seca, vómitos, midríase e diplopia (72).

A fórmula descrita na Tabela IX apresenta um medicamento manipulado contendo oxibutinina produzido no Laboratório de Manipulação da FB. A substância ativa oxibutinina encontra-se na concentração de 0,1%, ou seja, 100 miligramas para total de 100mL de suspensão. Assim, 1 mL da suspensão contém 1 mg de oxibutinina. A posologia pode variar entre 0,1-0,5mg/kg/dia (72, 73). O ácido cítrico é utilizado para o ajuste do pH (7) da suspensão entre 4,5 e 6. A essência de banana é um edulcorante que torna as características organolépticas mais aceitáveis para o paladar da criança. Como veículos estão o xarope simples e a água purificada. A oxibutinina é uma substância ativa fotossensível (28), por isso é importante ter o cuidado de menor exposição à luz possível durante a preparação. Além disso, a embalagem primária deve ser em âmbar para tal proteção e o medicamento deve ser conservado no frigorífico (2-8ºC) para manter a sua estabilidade.

Enfim, a prescrição de um medicamento manipulado contendo oxibutinina em suspensão é uma ótima opção que facilita a adesão do utente por via oral. Como outra opção para crianças acima de 5 anos há o Ditropan®, porém são comprimidos em que seria menor a flexibilidade da dose prescrita e o sabor desagradável, de forma que poderia comprometer o tratamento sintomático. Por outro lado, o medicamento manipulado tem custo mais alto e tem menor prazo de validade pela menor estabilidade da oxibutinina quando em suspensão.

Tabela IX: Suspensão Oral de Oxibutinina 0,1% (m/V)

Constituintes	**Quantidades**
Oxibutinina HCL	0,10 g
Essência de banana	0,67 mL
Solução de ácido cítrico a 25%	1,67 mL
Água purificada	33,33 mL
Xarope Simples	66,66 mL
Total:	**100,00 mL**

5.4. Tabela resumo

Foi criada uma tabela resumo (Anexo 4) com as medicações citadas acima. Nesta incluem-se os medicamentos manipulados acima separados em grupos para organização. Na coluna “Designação” ficam claras a via de administração, a forma farmacêutica e a substância ativa. Estão descritas ainda as seguintes características:

mecanismo de ação, objetivo do uso do medicamento, posologia, se é comparticipado pelo estado ou não e efeitos adversos mais comuns.

5.5. Conclusão

A preparação de medicamentos manipulados voltados para a população pediátrica é de extrema importância para a saúde destes utentes. Com alguns exemplos foi possível mostrar dificuldades que surgem caso a única opção seja medicamento industrializado. Além disso, foram elucidadas características importantes sobre certos tratamentos, fórmulas dos medicamentos e suas substâncias ativas. Por fim, a criação de uma tabela resumo com medicamentos bastante requisitados pelo Laboratório de Manipulação da FB foi interessante para facilitar o acesso dos colaboradores a essas informações.

6. Tema 3: Trixeo Aerosphere®: medicamento novo para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica em Portugal

6.1. Enquadramento

Trixeo Aerosphere® é um medicamento novo em Portugal para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (74). Mais especificamente, DPOC "moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações)" (74). A 24 de março de 2022 foi deferida a comparticipação deste medicamento nesta indicação (Infarmed, 2022).

6.2. Objetivos

Durante o meu estágio no balcão a atender foi possível observar que há elevada dispensa de inaladores. Além disso, os utentes apresentaram muitas dúvidas quanto ao uso, principalmente quando o inalador havia sido recentemente introduzido na terapêutica. Nesse sentido, objetivo deste projeto é facilitar o acesso à informação, tendo como foco principal um medicamento novo no mercado, Trixeo Aerosphere®.

Como objetivo específico está a criação de um material informativo com pontos importantes no aconselhamento ao utente que necessita mudar de terapêutica aderindo ao uso do Trixeo Aerosphere®.

6.3. Fisiopatologia da DPOC

A DPOC é caracterizada pela obstrução crónica e recorrente da passagem de ar pelas vias respiratórias pulmonares. Essa obstrução é geralmente progressiva e acompanhada de respostas inflamatórias a gases nocivos e partículas no ar. A patogénese envolve múltiplos fatores. A inflamação e fibrose da parede brônquica e

hipertrofia das glândulas e hipersecreção de muco causam obstrução das vias aéreas e consequentemente atrapalha a ventilação e perfusão. A perda de tecido elástico prejudica o fluxo respiratório, aumenta o volume de gás preso no pulmão e predispõe ao colapso das vias aéreas. Somado a isso, a perda de tecido alveolar diminui a área para trocas gasosas. Dessa forma, a DPOC é uma doença que engloba dois tipos de doença: enfisema com o alargamento dos espaços e perda da elasticidade do tecido e bronquite obstrutiva crónica com aumento da produção de muco, tosse produtiva crónica e obstrução das vias aéreas. Geralmente, pessoas com DPOC têm sintomas que mostram a sobreposição dessas condições (34).

Enfisema é a perda de elasticidade e alargamento anormal dos espaços nos bronquíolos com destruição das paredes alveolares e leitos capilares (Figura 2). O aumento dos espaços gera hiperinsuflação pulmonar o que aumenta a capacidade pulmonar total. A perda da elasticidade é consequência da ação de proteases, mais especificamente elastases, que digerem a elastina. Com a presença de corpos estranhos, como a fumaça do cigarro, há a estimulação da inflamação e chamada de células de defesa como neutrófilos que liberam elastases. Normalmente o pulmão produz alfa-1-antitripsina, que é uma proteína que regula esse processo porque é uma antiprotease. Em fumadores, este processo é desregulado, visto que a produção de alfa-1-antitripsina não é suficiente para compensar a liberação de elastases no tecido. Por isso, a maioria das pessoas diagnosticadas com enfisema antes dos 40 anos têm deficiência em alfa-1-antitripsina (34).

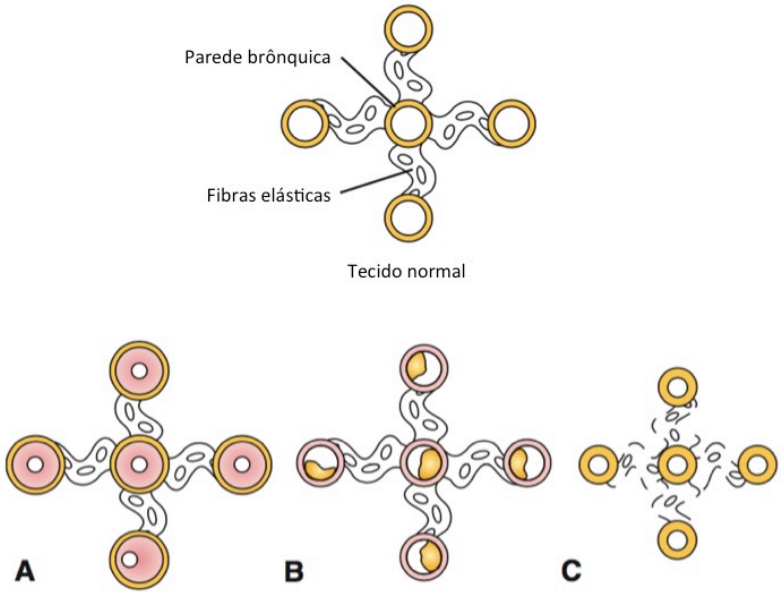


Figura 2: Representação esquemática dos mecanismos de obstrução do enfisema pulmonar. No topo observa-se o tecido normal com a parede brônquica e as fibras elásticas preservadas. Em (A) percebe-se obstrução causada pelo espessamento da parede brônquica enquanto em (B) a obstrução é causada pela inflamação e hipersecreção de muco. Em (C) observa-se a perda das fibras elásticas (adaptado de (34)).

A bronquite crónica é responsável pela obstrução das vias aéreas. O diagnóstico clínico de bronquite crónica é dado quando há histórico de tosse produtiva crónica por pelo menos 3 meses consecutivos em pelo menos 2 anos consecutivos. Geralmente a tosse está presente por muitos anos com aumento gradual nas exacerbações agudas com produção de muco. A primeira característica da bronquite crónica é a hiperprodução de muco nas grandes vias aéreas com hipertrofia das glândulas na traqueia e nos brônquios. Além disso, mudanças nas pequenas vias aéreas também contribuem muito para a obstrução. Há aumento das células caliciformes com maior produção de muco que gera entupimento do lúmen nos bronquíolos, infiltração inflamatória e fibrose da parede brônquica (34).

As manifestações clínicas decorrentes da DPOC geralmente incluem fadiga, intolerância ao exercício físico, tosse produtiva e falta de ar. A tosse produtiva ocorre mais pela manhã e a dispneia tende a piorar com a progressão da doença. No estágios finais da doença é frequente a ocorrência de infeções respiratórias e falta de ar crónica. A morte ocorre normalmente numa exacerbação de uma infeção com parada respiratória (34).

6.4. Epidemiologia da DPOC

A DPOC é uma das doenças líderes em morbilidade e mortalidade no mundo (34). A maior prevalência no mundo em 2010 era na América (15%) e a menor no sul da Ásia (10%) (75). Em 2015, mais de 3 milhões de pessoas morreram devido à DPOC (75). Em termos sociais, 90% das mortes ocorre entre as classes baixa e média (75). No mundo o fator de risco mais comum é a poluição do ar, seguido do fumo de tabaco. Outros fatores de risco são o tabagismo passivo, uso de combustíveis sólidos para cozinhar em casa e exposição ocupacional a vapores, poeiras e fumos (75). Existem fatores de risco intrínsecos ao utente como deficiência em alfa-1-antitripsina e asma. Infelizmente, ainda é muito difícil de se diagnosticar DPOC em estadios iniciais e estima-se que 50% de fumantes tenham DPOC não diagnosticada (34). Em Portugal, estima-se que a prevalência entre adultos de mais de 40 anos seja de 14,2%, apesar de haver a necessidade de mais estudos. Além disso, a taxa de mortalidade em Portugal é cerca de 8% (76).

6.5. Diagnóstico, classificação dos grupos de gravidade na DPOC

A DPOC deve ser considerada como diagnóstico para utentes que tem como sintomas dispneia, tosse crónica e produtiva e /ou histórico de exposição aos fatores de risco. Com a suspeita a partir dos sintomas e fatores de risco, o utente é encaminhado para o exame de espirometria (77).

O exame importante na confirmação do diagnóstico da DPOC é a espirometria. Neste exame, é medido o volume de ar expirado pelo utente. Medem-se então diversos parâmetros incluindo os seguintes: a capacidade vital forçada (CVF), que representa "o volume máximo de ar exalado com esforço máximo a partir do ponto de máxima inspiração"; e o volume expiratório forçado no tempo ($\mathrm{VEF_t}$) que "representa o volume de ar exalado num tempo especificado durante a manobra de CVF; por exemplo $\mathrm{VEF_1}$ é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra d CVF" (78). Estes parâmetros são importantes para o diagnóstico visto que com a razão $\mathrm{VEF_1}$/CVF menor que 0,70 é confirmada a presença de limitação persistente do fluxo de ar, que junto aos sintomas e fatores de risco confirmam o diagnóstico. Além disso, a espirometria é usada para o acompanhamento da evolução da doença, para escolha do tratamento e também para medição da resposta ao tratamento do utente (77).

A classificação dos grupos de gravidade dá-se em função do valor de $\mathrm{VEF_1}$ obtido pela espirometria comparado com o valor previsto sendo então apresentado em porcentagem. A Tabela X mostra a severidade da limitação do fluxo de ar segundo o Relatório GOLD 2022 (77). Os grupos de risco são estratificados segundo sintomas através de questionários CAT ou mMRC (79) e números de exacerbações por ano como visto na Tabela XI (77). Os grupos de gravidade são muito importantes na escolha do tratamento do utente .

Tabela X: Classificação dos grupos de gravidade segundo valor de VEF_1.

Grau de gravidade	$\boldsymbol{VEF_1}$
Ligeira (GOLD 1)	≥ 80%
Moderada (GOLD 2)	50-80%
Grave (GOLD 3)	30-50%
Severa (GOLD 4)	≤ 30%

Tabela XI: Estratificação dos grupos de gravidade.

Grupo de gravidade do doente	Características	Exacerbações por ano	mMRC	CAT
A	Baixos riscos Poucos sintomas	≤ 1	0-1	< 10
B	Baixos riscos Mais sintomas	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Altos riscos Poucos sintomas	≥ 2	0-1	< 10
D	Altos riscos Mais sintomas	≥ 2	≥ 2	≥ 10

6.6. Tratamento da DPOC

6.6.1. Farmacoterapia

A terapêutica farmacológica da DPOC tem o objetivo de reduzir sintomas, reduzir a frequência de exacerbações e melhorar a tolerância a exercícios físicos e a saúde no geral (77). Algumas classes de medicamentos são utilizadas no tratamento. A escolha dentro de cada classe depende do custo, disponibilidade, resposta clínica favorável e balanço em relação aos efeitos secundários (77). Por isso, cada tratamento deve ser individualizado tendo em conta a severidade dos sintomas, limitação do fluxo aéreo e severidade das exacerbações (77).

Os broncodilatadores β2-agonistas atuam estimulando recetores β2-adrenérgicos, o que aumenta AMP cíclico, que causa relaxamento da musculatura lisa. Nesse contexto, os broncodilatadores antagonizam a broncoconstrição (77). Existem os β2-agonistas de ação curta ou *short-acting* (SABAs) com duração entre 4 a 6 horas como fenoterol, levalbuterol e salbutamol e os de longa duração ou *long-acting* (LABAs) com duração de 12 ou mais horas como formoterol, indacaterol e olodaterol. Dessa maneira, os broncodilatadores são usados regularmente para reduzir e prevenir sintomas (77).

Os antimuscarínicos atuam como antagonistas dos recetores muscarínicos M3 expressos nas células do músculo liso nas vias aéreas, inibindo o efeito broncoconstritor da acetilcolina, ou seja, também são broncodilatadores. Em relação à duração de ação, assim como para os β2-agonistas existem os antimuscarínicos de curta duração ou *short-acting* (SAMAs) como ipratrópio e os de longa duração ou *long-acting* (LAMAs) como aclidínio, glicopirrónio, tiotrópio e umeclidínio. Os LAMAs têm maior duração de ação porque estão mais tempo ligados ao recetor M3 (77).

As metilxantinas parecem ter efeito broncodilatador modesto (77). Porém, por sua eficácia contraditória, existem guidelines que incluem o seu possível uso na terapêutica (77, 80), como também existem guidelines que não mencionam o seu uso (81), ou que explicitamente não recomendam o uso (82).

Por fim, os anti-inflamatórios também são usados no tratamento da DPOC. Os anti-inflamatórios utilizados são corticoesteroides inaláveis (ICS) (77). Os glucocorticoesteroides atuam lisando e redistribuindo os linfócitos causando uma diminuição rápida mas transitória na contagem de linfócitos no sangue periférico. Em relação a respostas a longo prazo, os glucocorticoides ligam-se a recetores intracelulares que desencadeia a ativação ou inibição da transcrição de alguns genes, aumentando a produção de certas proteínas. É também responsável por regular negativamente citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e IL-6. A produção de IL-2 também é inibida nos linfócitos T, o que inibe sua proliferação. A ativação de linfócitos T citotóxicos também é inibida. Para além disso, é reduzida a ativação do NF-kB aumentando a apoptose de células ativadas. Os neutrófilos e monócitos apresentam quimiotaxia deficiente e diminuição da liberação de enzimas lisossómicas. Portanto, os glucocorticoesteroides têm amplos efeitos anti-inflamatórios em múltiplos componentes da imunidade celular (5). Em relação ao uso na DPOC, os glucocorticoesteroides são apenas recomendados em combinação com broncodilatadores em DPOC moderada à severa (77). Na DPOC os glucocorticoides são usados em associação com broncodilatadores, mais especificamente LABA + ICS (77).

A escolha do tratamento depende da gravidade de obstrução, gravidade da sintomatologia e número de exacerbações no último ano do utente (79). A combinação de broncodilatadores com diferentes mecanismos de ação tem maior capacidade de broncodilatação com menor risco de efeitos adversos quando comparado com aumento de dose de um único broncodilatador (77). Por isso a combinação LAMA + LABA faz-se bastante presente no algoritmo (Figura 3) utilizado pela Administração Regional de Saúde do Norte (79). Em último caso, está a combinação tripla LAMA + LABA + ICS (77), que é o caso do medicamento abordado neste projeto.

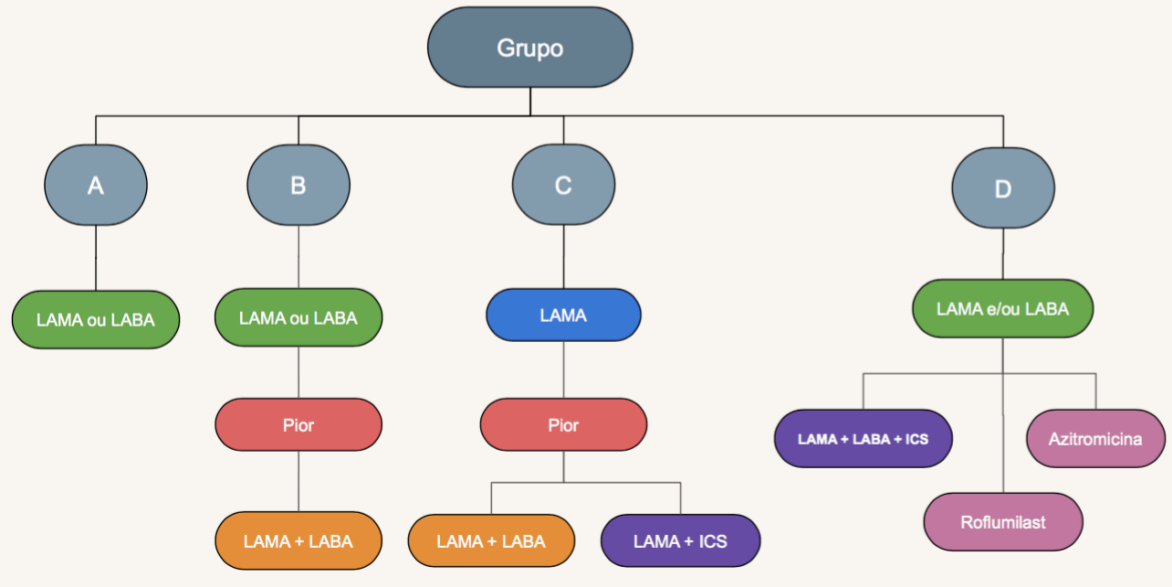


Figura 3: Algoritmo de farmacoterapia para DPOC (adaptado de (79))

6.6.2. Outras intervenções terapêuticas

No caso de doentes com DPOC fumadores, a cessação tabágica tem grande capacidade de influenciar positivamente no prognóstico (77). A cessação tabágica pode ser alcançada apenas com aconselhamento da equipa de saúde ou pode ser incluído também tratamento farmacológico com este objetivo (80). Os tratamentos possíveis são: reposição de nicotina; vareniclina, que é um agonista parcial dos recetores nicotínicos; bupropiom, que é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina e dopamina (77, 83) diminuindo os efeitos da abstinência de nicotina (84); e nortriptilina, que é um inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina (77) atuando de forma similar ao bupropiom em relação aos efeitos da abstinência de nicotina (85). Uma alternativa às substâncias acima é a citisiniclina, um alcaloide natural agonista parcial dos recetores $\alpha 4\beta 2$ nicotínicos (10). Está disponível em Portugal no medicamento Dextazin® (Infarmed, 2022).

É de grande importância a educação do utente pela equipa de saúde. Com o objetivo de motivar e ensinar o utente a adaptar seus hábitos de saúde e desenvolver habilidades necessárias para lidar com a DPOC da melhor forma possível, os encontros da equipa de saúde com o utente são essenciais (77). O programa educacional deve incluir informação básica sobre DPOC, cessação tabágica, informações gerais sobre a terapêutica e aspectos mais específicos como uso de inaladores, estratégias para minimização da dispneia e aconselhamento sobre quando procurar ajuda e o que fazer em momentos de exacerbação (77).

A vacinação é um componente importante nas intervenções terapêuticas. É recomendada a vacinação contra influenza, visto que esta reduz hospitalização por infeções do trato respiratório inferior e morte em utentes com DPOC. Também observou-

se diminuição no número de exacerbações em doentes vacinados (77). As vacinas anti-pneumocócicas como a vacina polissacarida 23-valente (VPP23) e a vacina pneumocócica 13-valente conjugada (VPC13) são recomendadas para todos os utentes com mais de 65 anos e para doentes com DPOC mais jovens com comorbidades como doenças crónicas do coração ou pulmão (77). A vacina DTPa que protege contra tétano, difteria e tosse convulsa também é recomendada para doentes não vacinados na adolescência. A vacina contra herpes zoster é indicada para adultos com DPOC com 50 anos ou mais. Por fim, está também indicada a vacina contra COVID-19 (77).

O exercício físico regular adaptado para as capacidades do doente é recomendado (77, 80). A reabilitação pulmonar tem benefícios evidentes para o doente com DPOC. Porém, o mais comum é a diminuição da atividade física nesses utentes. Isto gera um ciclo, visto que com menos exercício pior a capacidade pulmonar, e assim mais difícil a prática de atividade física, diminuindo a qualidade de vida, aumentando índices de hospitalização e mortes (77).

Doentes com DPOC que perdem peso e se alimentam mal tendem a ter pior prognóstico. A orientação nutricional e suplementação adequada mostraram resultados em relação a melhora no peso, qualidade de vida, força nos músculos respiratórios e em curtas caminhadas. Por isso, está recomendado suporte nutricional para doentes com DPOC (77).

Para doentes de maior risco ainda é considerada a oxigenoterapia de longa duração. Esta depende da pressão e saturação de oxigénio do doente com DPOC. Esta terapêutica deve ser reavaliada em 60 ou 90 dias (77).

6.7. Trixeo Aerosphere®

O medicamento Trixeo Aerosphere® é uma suspensão pressurizada para inalação que em cada dose única contém “5 µg de fumarato de formoterol di-hidratado, 9 µg de brometo de glicopirrónio, equivalente a 7,2 µg de glicopirrónio e 160 µg de budesonida”. Para que esta seja a libertada, a dose calibrada é de “5,3 µg de fumarato de formoterol di-hidratado, 9,6 µg de brometo de glicopirrónio, equivalente a 7,7 µg de glicopirrónio e 170 µg de budesonida” (74). Este medicamento é uma nova opção para utentes que precisam da terapêutica de combinação tripla LAMA + LABA + ICS, neste caso, brometo de glicopirrónio + fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida respectivamente. As outras opções da combinação LAMA + LABA + ICS presentes no mercado em Portugal atualmente são o Elebrato Ellipta e o Trelegy Ellipta. Ambos contém umeclidínio + vilanterol + fluticasona como substâncias ativas (Infarmed, 2022).

O fumarato de formoterol di-hidratado é um LABA de rápido início de ação (1-3 min) com duração de ação maior que 12 horas. Este fármaco tem maior seletividade para os

recetores β2-adrenérgicos que para os β1-adrenérgicos. Este relaxa rapidamente o músculo liso dos brônquios, sendo este efeito dependente da dose. O brometo de glicopirrónio é um LAMA cujo efeito dura mais de 12 horas. Esta substância é inibidora competitiva de recetores muscarínicos de forma reversível. Em humanos, esta atua nos recetores M3 no músculo liso, levando à broncodilatação porque previne a broncoconstrição causada por metilcolina e acetilcolina. Por fim, budesonida é um potente glucocorticoide com rápido início de ação que demonstra ação anti-inflamatória nas vias aéreas dependente da dose (86).

O Trixeo Aerosphere é uma suspensão pressurizada para inalação com uma tecnologia de co-suspensão. Este sistema cria uma suspensão uniforme dos cristais dos fármacos e partículas fosfolípidas sendo possível a presença de mais de um fármaco em um inalador de forma homogénea. Além disso, esta tecnologia aumenta a estabilidade do medicamento porque diminui risco de interações entre os fármacos da formulação (87).

Em relação à farmacocinética, a combinação tripla não interferiu na farmacocinética antes observada com cada um dos fármacos inalados separadamente ou em combinações LAMA + LABA ou LABA + ICS (86). Após inalação, a concentração máxima de glicopirrónio, formoterol e budesonida é atingida em, respectivamente, 2 a 6 minutos, 20 a 60 minutos e 20 a 40 minutos (86). O estado de equilíbrio estável é atingido entre 1 a 3 dias e nele a área sob a curva (AUC) pode ser até 1.8 vezes maior que após a primeira administração. No estado de equilíbrio, o volume de distribuição do glicopirrónio é de 5500 , do formoterol é de 2400 L e da budesonida é de 1200 L. A budeonida é majoritariamente metabolizada pela CYP3A4 em glucocorticoesteroides de baixa atividade. O formoterol sofre glucuronidação e *O*-desmetilação pela CYP2D6 e CYP2C seguida de conjugação gerando metabolitos inativos. O glicopirrónio é metabolizado pela CYP2D6 mas tal metabolismo não tem grande efeito na eliminação do fármaco (86).

Não há estudos clínicos de interações medicamentosas com o Trixeo Aerosphere®, porém com base em estudos *in vitro* o potencial é baixo para interações devido ao metabolismo. Potentes inibidores da CYP3A4 devem ser usados com precaução ou evitados, visto que a budesonida é maioritariamente metabolizada desta forma e a administração de ambos concomitantemente pode agravar efeitos adversos causados por corticoesteroides. O glicopirrónio é primariamente eliminado nos rins e por isso fármacos que afetam a excreção renal podem resultar em interação medicamentosa Em um estudo in vitro, a cimetidina aumentou a exposição sistêmica de glicopirrónio em 22% porque este último é substrato da OCT2 e MATE1 enquanto a cimetidina é inibidora. A administração de bloqueadores beta-adrenérgicos pode diminuir o efeito do formoterol e por isso a coadministração deve ser evitada não ser que não haja opção. (86).

6.7.1. Posologia e forma de uso

A posologia recomendada é de duas inalações de manhã e duas inalações à noite. Esta também é a dose máxima recomendada (74). A administração por via inalatória ocorre ao acionar o inalador, quando é expelido um volume da suspensão do recipiente pressurizado. Ao mesmo tempo que aciona o inalador, o doente inala pelo aplicador bucal de forma que as substâncias seguem o ar inspirado para as vias respiratórias (74). Muitos utentes têm dificuldade em coordenar o acionamento de inaladores com a inalação. Estes utentes podem utilizar o inalador com uma câmara expansora, garantindo assim a administração adequada do medicamento (74).

É importante passar algumas instruções ao utente que vai iniciar o tratamento com Trixeo Aerosphere®. Primeiramente, o inalador não deve ser utilizado se o agente exsicante tiver vazado da bolsa de alumínio onde está contida. A utilização do inalador deve ser feita com este em temperatura ambiente para melhores resultados. Para diminuir o risco de candidose orofaríngea, é importante que o utente bocheche com água após inalação e não engula esta água. Além disso, antes da primeira utilização o inalador deve ser preparado agitando-o e acionando-o quarto vezes e após lavagem semanal ou se cair deve-se agitar e acionar duas vezes (74).

6.7.2. Efeitos adversos

O Trixeo Aerosphere® é geralmente bem tolerado pelos utentes com perfil de segurança similar ao dos perfis das substâncias individualmente (86). Os efeitos adversos mais frequentes são candidose oral, pneumonia, hiperglicemia, ansiedade e insónia, cefaleia, palpitações, disfonia e tosse, náuseas, espasmos musculares e infeções do trato urinário (74).

A saúde oral em doentes que utilizam inaladores é um ponto importante para ter em atenção. A candidose oral é causada maioritariamente pelo efeito imunossupressor dos ICS, no caso do Trixeo Aerosphere®, a budesonida, e menor presença de IgA e histatina na saliva (88). Os glucocorticoesteroides inibem processos inflamatórios e a resposta imunológica, inibindo a síntese de eicosanoides e citocinas inflamatórias pelos linfócitos. Também diminuem a permeabilidade capilar causada pela histamina e bradicinina, reduzindo o edema e também a migração de glóbulos brancos para o local. Além de deixar a área vulnerável do ponto de vista imunológico, parece haver mais glucose disponível e menor pH na boca dos doentes que fazem uso de inaladores contendo ICS. Isto é favorável para a secreção de fosfolipases e proteases aspárticas que contribuem para a patogenicidade dos fungos *Candida* sp. (89). Parece haver correlação da incidência com altas doses e maior tempo de exposição. Para além disso, os β2-agonistas parecem contribuir também porque reduzem a secreção salivar. Enfim, esta

doença oportunista cria um desconforto na boca e garganta do utente que pode levá-lo a abandonar a terapêutica. Por isso, a advertência ao doente para enxaguar a boca com água após a administração do medicamento é tão importante (88).

Comparando com as combinações de formoterol + glicopirrónio ou formoterol + budesonida, os seguintes efeitos adversos reportados foram mais comuns (≥ 3%) com a combinação tripla: infeção do trato respiratório superior, pneumonia, dores das costas e candidose oral (86).

6.8. Cartaz informativo para caso de mudança de terapêutica

O Trixeo Aerosphere® é indicado para casos de doença moderada à grave que não estão adequadamente tratados com uma associação de um LABA + ICS ou LABA + LAMA. Nesse sentido, foi feito um material informativo (Anexo 5) sobre algumas características do Trixeo Aerosphere®. Além disso, para auxiliar no aconselhamento quando ocorre mudança de terapêutica de LABA + LAMA para o Trixeo Aerosphere®, encontra-se comparação de posologias com os inaladores abaixo:

- Levantair Ellipta (vilanterol + umeclidínio) : 1 inalação 1x/dia;
- Anoro Ellipta (vilanterol + umeclidínio): 1 inalação 1x/dia;
- Brimica Genuair (formoterol + aclinídio): 1 inalação 2x/dia;
- Duaklir Genuair (formoterol + aclinídio):1 inalação 2x/dia;
- Spiolto Respimat (olodaterol + tiotrópio): 2 inalações 1x/dia

6.9. Conclusão

O novo medicamento Trixeo Aerosphere® oferece aos doentes com DPOC mais uma alternativa de tratamento em Portugal. Com o projeto contextualizou-se a necessidade deste medicamento trazendo aspectos importantes da doença, do seu diagnóstico e tratamento. O material informativo realizado facilitou o acesso resumido a esta informação. Dessa forma, foi possível disseminar esta informação.

7. Conclusão geral

O meu estágio na FB foi uma experiência extremamente importante para a minha formação como farmacêutica. Todas as atividades contribuíram muito para o meu crescimento profissional, tendo em vista que eu tive oportunidade de conhecer diversas áreas dentro da farmácia comunitária. Além disso, o desenvolvimento dos temas também foi interessante nesta fase de conclusão do curso, mostrando que a pesquisa e a ciência fornecem a base do trabalho do farmacêutico comunitário. Assim, consegui usufruir desta experiência tanto a nível profissional quanto a nível pessoal.

8. Referências bibliográficas

1. Pinheiro L, Costa FAd, Paulino E, Almeida Jo. Norma Geral Nº 30-NGE-00-010-02: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Portugal: Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos; 2018.

2. Infarmed. Farmacopeia Portuguesa 9. Lisboa: Ministério da Saúde; 2008.

3. PubChem. PubChem Compound Summary for CID 2812, Clotrimazole. Bethesda: National Library of Medicine; 2004 [Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clotrimazole Accesed 19 Maio 2022].

4. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8th ed. San Francisco: McGrawHill; 2011.

5. Brunton LL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. San Francisco: McGrawHill; 2011.

6. Infomed. Canesten (clotrimazol), pó cutâneo. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2014.

7. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.

8. Wiberg E, Holleman AF, Wiberg N, Eagleson M, Brewer W, Aylett BJ. Inorganic Chemistry: Academic Press; 2001.

9. PubChem. PubChem Compound Summary for CID 11955398, Zinc carbonate, basic. Bethesda: National Library of Medicine; 2022 [Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11955398 Accessed 19 Jun 2022].

10. ENSP. Guidelines for treating tabacco dependence. Bruxelas: European Network for Smoking and Tobacco Prevention; 2020.

11. Nunes EI, Candeias A, Mendes B, Parda CI, Fonseca J, Oliveira Ls, et al. Cessação Tabágica: Programa-tipo de actuação. Valente G, editor. Lisboa: Gradiva, Direção-Geral da Saúde; 2007.

12. Viegas CAdA. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2004;30(Supl 2).

13. Infarmed. Gestão da disponibilidade do medicamento Portugal: Infarmed; 2022 [Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento#tab5 Accessed 4 Jul 2022].

14. Infomed. Cotrimoxazol Ratiopharm (comprimidos). Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2020.

15. Filho AMdC, Pécora JD. Antibióticos. São Paulo: FORP-USP; 2004 [Available from: https://www.forp.usp.br/restauradora/tera.htm#:~:text=b)%20Largo%20espectro%20%2D

%20S%C3%A3o%20antibi%C3%B3ticos,%2C%20tetraciclinas%2C%20cefalosporinas%2C%20etc. Accessed 9 Set 2022]

16. Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. Tecnologia Farmaceutica Vol 1. 6th ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003.

17. Portaria n.º 97/2018, de 7 de fevereiro. Autorizadas várias entidades a assumir os encargos orçamentais decorrentes da aquisição centralizada de serviços de vigilância e segurança. Diário da República n.º 27/2018, Série II, páginas 4402 – 4402, (2018).

18. Mertz L, Tornbjerg K, Nohr C. User Perception of Automated Dose Dispensed Medicine in Home Care: A Scoping Review. Healthcare (Basel). 2021;9(10).

19. Vicente A, Monico B, Lourenco M, Lourenco O. Dose Administration Aid Service in Community Pharmacies: Characterization and Impact Assessment. Pharmacy (Basel). 2021;9(4).

20. Formulário Galénico Português. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias – CETMED; 2005.

21. Lin CY, Hsieh PJ. Development of an Automatic Dispensing System for Traditional Chinese Herbs. J Healthc Eng. 2017;2017:9013508.

22. EMA. ICH Topic Q 1 A (R2): Stability Testing of new Drug Substances and Products. London: European Medicines Agency; 2003.

23. EMEA. ICH Topic Q 1 A (R2): Stability Testing of new Drug Substances and Products. London: European Medicines Agency; 2003.

24. Tan JZ, Kwan YH. Stability of chronic medicines in dosage administration aids. How much have been done? Saudi Pharm J. 2016;24(1):21-8.

25. EDQM. Automated dose dispensing (ADD): Guidelines on best practice for the add process and care and safety of patients. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM); 2018.

26. Newman AW, Reutzel-Edens SM, Zografi G. Characterization of the "hygroscopic" properties of active pharmaceutical ingredients. J Pharm Sci. 2008;97(3):1047-59.

27. Coelho L, Almeida IF, Sousa Lobo JM, Sousa ESJP. Photostabilization strategies of photosensitive drugs. Int J Pharm. 2018;541(1-2):19-25.

28. Infomed. Ditropan (cloridrato de oxibutinina), comprimidos. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2019.

29. Bonner RM, editor. Cross Contamination. 2015; Berlim: ECA Academy.

30. Baquero F, Martinez JL, V FL, Rodriguez-Beltran J, Galan JC, San Millan A, et al. Evolutionary Pathways and Trajectories in Antibiotic Resistance. Clin Microbiol Rev. 2021;34(4):e0005019.

31. Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2018;42(1).

32. Iwu CD, Korsten L, Okoh AI. The incidence of antibiotic resistance within and beyond the agricultural ecosystem: A concern for public health. Microbiologyopen. 2020;9(9):e1035.

33. Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. Chemistry of drug allergenicity. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2001;1(4):327-35.

34. Porth CM, Matfin G. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

35. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019;381(24):2338-51.

36. Ziegler E, Mason HJ, Baxter PJ. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. Occupational and Environmental Medicine 2002;59(9):608-12.

37. Schüler-Faccini L, Sanseverino MTV, Abeche AM, Vianna FSL, Sliva AAd. Manual de Teratogênese em Humanos. Brasil: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2011.

38. EMA. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. London: European Medicines Agency; 2017.

39. FDA. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Maryland: Food and Drug Administration; 1999.

40. Infarmed. Psicotrópicos e Estupefacientes. Saiba mais sobre: Infarmed; 2010.

41. Decreto-Lei n.º 15/93. Lei de Combate à Droga. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A, páginas 234-252, (1993).

42. NIH. Dictionary of cancer terms: narcotic: National Cancer Institute; [Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/narcotic Accessed 9 Jul 2022].

43. Direção Geral da Saúde. Norma Nº 055/2011. Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos, (2011).

44. Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. Trends Pharmacol Sci. 2018;39(7):659-71.

45. Infomed. Bialminal (fenobarbital), comprimidos. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2008.

46. Breitkreutz Jr, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery. 2007;4(1):37-45.

47. Barbosa CM. Manipulação clínica: Dispensa clínica de medicamentos manipulados. Boletim do CIM. 2009.

48. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A, páginas 2439 - 2441, (2004).

49. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República n.º 594/2004, Série I-B, páginas 3441-3445, (2004).

50. Deliberação n.º 1500/2004 - AP, de 27 de agosto. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. Diário da República n.º 202/2004, Apêndice 107/2004, Série II, páginas 38 – 38, (2004).

51. Valente SCCGJ. Formas Farmacêuticas em Pediatria: Universidade do Algarve; 2014.

52. Valente SCCGJ. Formas Farmacêuticas em Pediatria. Portugal: Universidade do Algarve; 2014.

53. Infomed. Inderal (cloridrato de propranolol), comprimidos revestidos. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2017.

54. Infomed. Hemangiol (cloridrato de propranolol), solução oral. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2019.

55. Silva MJo, Palácios J, Rebelo Mn, Torres E. Hemangioma Infantil e Recomendações Terapêuticas Atuais. Revista SPDV. 2019;77(1):39-46.

56. Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista. Diário da República n.º 242/2010, Série II, páginas 61028 - 61029, (2010).

57. Infomed. Hipotensil (captopril), comprimidos. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2018.

58. Dysarz LP, Tavares M, Viçosa AL, Ribeiro MF, Teixeira RGdS, Elias SC, et al. Captopril oral solution for pediatric use- formulation, stability study and palatability assessment in vivo. Braz J Pharm Sci. 2022;58:e19175.

59. Rascher W, Paech C. Arterial Hypertension in Children. Handb Exp Pharmacol. 2020;261:193-208.

60. Yılmaz İ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. Turk Thorac J. 2019;20(1):36-42.

61. PubChem. PubChem Compound Summary for CID 6049, Edetic acid. Bethesda: National Library of Medicine; [Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6049 Accessed 30 Ago 2022].

62. Infomed. Aldactone (espironolactona), comprimidos. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2022.

63. Pediamecum: Espironolactona: Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría; 2015 [updated 11/2020. Available from: https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/espironolactona Accessed 30 Ago 2022].

64. Buck ML. Clinical Experience with Spironolactone in Pediatrics. Annals of Pharmacotherapy. 2005;39(5):823-8.

65. Infomed. Bactrim (sulfametoxazol, trimetoprim), xarope. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2020.

66. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. J Urol. 2004;172(2):448-53.

67. Soares CMBM, Abreu MEd, Vasconcelos MA, Sallum RG. Protocolo colaborativo: manejo clínico da infeção urinária na criança. Abreu MEd, editor. Belo Horizonte2020.

68. Dhull RS, Jain R, Deepthi B, Cheong HI, Saha A, Mehndiratta M, et al. Vitamin D-dependent rickets (VDDR) type 1: case series of two siblings with a CYP27B1 mutation and review of the literature. J Bras Nefrol. 2020;42(4):494-7.

69. Silva ACSe, Pinheiro SVB, Souto MFdO. Distúrbios de cálcio e fósforo na infância. Rev Med Minas Gerais. 2006;16(1):26-37.

70. Dias TM. Bexiga neurogênica em crianças e adolescentes: impacto familiar e biomarcadores. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016.

71. Jirschele K, Sand PK. Oxybutynin: past, present, and future. Int Urogynecol J. 2013;24(4):595-604.

72. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. BJU International. 2001;87(7):674-8.

73. Casal-Beloy I, Garcia-Novoa MA, Garcia Gonzalez M, Acea Nebril B, Somoza Argibay I. Transcutaneous sacral electrical stimulation versus oxibutynin for the treatment of overactive bladder in children. J Pediatr Urol. 2021;17(5):644 e1- e10.

74. Infomed. Trixeo Aerosphere (fumarato de formoterol di-hidratado, brometo de glicopirrónio, budesonida), suspensão pressurizada para inalação. Resumo das Características do Medicamento. Portugal: Infarmed; 2022.

75. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med. 2020;41(3):315-27.

76. Magalhães DVd. Proporção de doentes com DPOC em Portugal sob a perspetiva da Medicina Geral e Familiar. Portugal: Universidade de Coimbra; 2020.

77. GOLD. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2022.

78. Pereira CAdC. Espirometria. J Pneumol. 2002;28(Supl 3).

79. ARSN. DPOC: Abordagem diagnóstica e terapêutica GOLD. Portugal: Administração Regional De Saúde Do Norte; 2018.

80. Miravitlles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez J-T, Trigueros JA, et al. [Translated article] Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021: Updated pharmacological treatment of stable COPD. Archivos de Bronconeumología. 2022;58(1):T69-T81.

81. Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, Belevskiy A, Chuchalin A, Leshchenko I, et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:183-7.

82. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne M-F, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD 2019 update of evidence. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. 2019;3(4):210-32.

83. Guo K, Wang S, Shang X, E F, Hou L, Li J, et al. The effect of Varenicline and Bupropion on smoking cessation: A network meta-analysis of 20 randomized controlled trials. Addict Behav. 2022;131:107329.

84. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. Drug and Alcohol Review. 2003;22(2):203-20.

85. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for Smoking Cessation: A Review. Nicotine & Tobacco Research. 2005;7(4):491-9.

86. Heo YA. Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A Review in COPD. Drugs. 2021;81(12):1411-22.

87. Maes A, DePetrillo P, Siddiqui S, Reisner C, Dorinsky P. Pharmacokinetics of Co-Suspension Delivery Technology Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate (BGF MDI) and Budesonide/Formoterol Fumarate Dihydrate (BFF MDI) Fixed-Dose Combinations Compared With an Active Control: A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Crossover Study in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;8(2):223-33.

88. Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P, et al. Oral health in asthmatic patients: a review : Asthma and its therapy may impact on oral health. Clin Mol Allergy. 2020;18(1):22.

89. Ellepola A, Samaranayake L. Inhalational and topical steroids, and oral candidosis- a mini review. Oral Diseases. 2001;7(4):211-6.

ANEXOS

Anexo 1: Post para LinkedIn sobre Cessação Tabágica

"Sabia que o tabagismo é o maior responsável por mortes evitáveis na Europa? O consumo do tabaco causa doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, efeitos na saúde reprodutiva e cancro. Por outro lado, os benefícios em parar de fumar são vários como:

- diminuição do ritmo cardíaco em 20 minutos;
- melhora na função pulmonar e menor risco de enfarte agudo do miocárdio em 2 semanas a 3 meses;
- risco de acidente vascular cerebral igual ao do não fumador em 5 anos ;
- risco de cancro de pulmão cai pela metade em 10 anos;
- risco de doença cardíaca coronária iguala-se ao do não fumador em 15 anos.

Na Farmácia Barreiros, estamos preparados para ajudar em todas as fases da cessação tabágica para trazer maior qualidade de vida aos fumadores que decidem parar de fumar.

https://www.youtube.com/watch?v=Ebtn5lx8xms&t=3s"

Anexo 2: Material complementar à formação interna sobre as exceções da Norma de Preparação Individualizada da Medicação (frente)

EXCEÇÕES DA NORMA DE PREPARAÇÃO INDIVIDUALIZADA DA MEDICAÇÃO

A Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 da Ordem dos Farmacêuticos define os procedimentos para a Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Nesse contexto, nem todos os medicamentos podem sofrer tal procedimento.

Pressupostos para inclusão na PIM segundo a Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02:

- **Forma farmacêutica**

Os medicamentos que podem ser acondicionados nas saquetas devem compreender-se entre uma das seguintes **formas farmacêuticas unitárias sólidas para administração por via oral**: "cápsulas; cápsulas de libertação modificada; comprimidos; comprimidos revestidos; drageias; comprimidos de libertação modificada; comprimidos gastrorresistentes".

- **Estabilidade**

Os medicamentos que serão reembalados devem manter sua qualidade apesar de serem retirados da embalagem primária original.

Por outro lado, a Norma PIM não está totalmente preparada para a selagem automática, que é o caso do Farmapack®. Por isso, é indicada a consulta da *Automated dose dispensing (ADD) Guideline*. Este documento ainda inclui outro critério importante para inclusão na PIM.

- **Toxicidade e potencial para contaminação cruzada**

Se a retirada do da embalagem original cria risco de contaminação cruzada, afetando outros medicamentos, este medicamento não é adequado para PIM. **Exemplos: antbióticos**

MEDICAMENTOS HIGROSCÓPICOS

A capacidade de absorver e adsorver água altera características físicas e químicas da substância, isto é, perde-se a estabilidade em contacto com a humidade.

Exemplos:

furosemida
acido acetilsalicílico
carbamazepina



MEDICAMENTOS FOTOSSENSÍVEIS

A luz provoca alterações físicas e químicas em certos medicamentos, chamados fotossensíveis.
No Farmapack®, há forma de contornar este problema, armazenando os cânisters destes medicamentos na parte interior das máquinas.

Exemplos:

furosemida
oxibutinina



Anexo 3: Material complementar à formação interna sobre as exceções da Norma de Preparação Individualizada da Medicação (verso)

RISCO DE CONTAMINAÇÃO CRUZADA

A contaminação cruzada é um risco para utentes utilizadores de produtos farmacêuticos Isso porque as substâncias carregadas podem danificar outros medicamentos, afetando sua qualidade, e também podem por si só serem perigosas para o utente em questão. Os medicamentos que trazem este risco podem ser classificados como:

- Medicamentos contendo ativos sensibilizantes ou alergéneos:
  - **Exemplos: antibióticos como penicilinas e cefalosporinas.**
- Medicamentos citotóxicos:
  - **Exemplos: ciclofosfamida, metotrexato.**
- Medicamentos teratogénicos:
  - **Exemplos: ácido valproico, lítio.**



Algumas **medidas preventivas** contra contaminação cruzada:

- Não "desinblistar" medicamentos muito friáveis;
- Utilizar equipamento único para medicamentos mais perigosos;
- Inserir certos medicamentos de forma manual no ADD;
- Embalar medicamentos de maior risco em saqueta separada.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Medicamentos que precisam ser armazenados em condições especiais de temperatura não podem ser incluídos na PIM.



Medicamentos que levam a menção "conservar na embalagem de origem" no RCM não devem ser incluídos na PIM.



MEDICAMENTOS COM VÁRIAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Ainda não há consenso sobre a estabilidade de medicamentos contendo mais de uma substância ativa quando retirados da embalagem original. Contudo, o emblistamento no Farmapack® é apenas de 7 dias diminuindo a possibilidade de alguma alteração.

MEDICAMENTOS DESTINADOS A USO INTERMITENTE

Medicamentos para uso em SOS ou prescritos para uso durante curto período de tempo atrapalham o processo de PIM, pois gerariam um excesso de alterações nas terapêuticas.

Fontes: Norma Geral Nº30-NGE-00-010-02 da Ordem dos Farmacêuticos e Automated dose dispensing (ADD) Guideline 2017

Material complementar à Formação de Equipa realizado por Hermínia França no âmbito do Estágio Curricular

Anexo 4: Tabela resumo de medicamentos manipulados pediátricos

Grupo	Designação	Mecanismo de ação	Objetivo	Posologia	Comparticipação	Efeitos adversos mais frequentes
Doenças cardiovasculares	Solução oral de cloridrato de propranolol	Beta-bloqueador	Tratamento do hemangioma infantil.	Doses divididas em 2 tomas com intervalo mín de 9 horas após as refeições. Dose inicial: 1mg/kg/dia; 2a semana: 2mg/kg/dia; 3a semana em diante: 3mg/kg/dia.	Sim	Alterações do sono, pesadelos, insónia, diarreia e extremidades frias.
	Solução oral de captopril	Inibidor da enzina conversora da angiotensina	Tratamento da hipertensão, da insuficiência cardíaca crónica com redução da função ventricular sistólica, de enfarte do miocárdio a curto prazo e nefropatia diabética do tipo I. Prevenção da insuficiência cardíaca sintomática.	Dose inicial: 100µg/kg com monitoramento da tensão arterial por pelo menos 2 horas. Dose final: depende da resposta do doente.	Sim	Insónia, disgeusia, tonturas, tosse seca irritativa, dispneia, náuseas, vómitos, dor abdominal, obstipação, boca seca, dispepsia, prurido, exantema e alopecia.
	Suspensão oral de espironolactona	Antagonista do recetor mineralocorticoide (poupador de potássio)	Tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática com ascite e edema, síndrome nefrótica. Diagnóstico de aldosteronismo primário e hipertensão essencial.	Neonatos: 1-3 mg/kg/dia (diurético). Crianças: 1-3 mg/kg uma ou duas vezes ao dia com uma dose máxima de 100 mg/dia (diurético; hipertensão). Diagnóstico de aldosteronismo: 125-375 mg/m2/dia em uma ou duas vezes ao dia.	Sim	Hipercaliemia, estado confusional, tonturas, cefaleias, sonolência, náuseas, diarreia, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares, lesão renal aguda, mal estar geral e astenia.
Quimioterapia antimicrobiana	Suspensão oral de trimetoprim	Inibidor da reação de redução do dihidrofolato em tetrahidrofolato	Quimioprofilaxia de infeções do trato urinário (ITU) em crianças com ITU recorrentes.	2 mg/kg/dia.	Sim	Prurido, exantema, perturbações gastrointestinais.
	Suspensão oral de nitrofurantoína	Geração de intermediários reativos que causam dano no DNA		1-2 mg/kg/dia.	Sim	Desconforto abdominal, náusea, vómitos, lesões maculopapulares.
Outros	Solução oral de fosfato de sódio (solução de Joulie modificada)	Suplementação de fosfato	Tratamento da hiposfatémia.	Depende da causa e severidade da deficiência em fosfato.	Não	-
	Suspensão oral de oxibutinina	Antagnista de recetores muscarínicos	Tratamento sintomático da bexiga neurogénica.	0,1-0,5mg/kg/dia.	Não	Rubor facial, febre, boca seca.

Anexo 5: Cartaz informativo sobre o Trixeo Aerosphere®

Trixeo Aerosphere®

Novo medicamento comparticipado para doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) "moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações)".

Substâncias ativas

Glicopirrónio (*Long-Acting Muscarinic Antagonists*) **LAMA** + Formoterol (*Long-Acting Beta2-Agonists*) **LABA** + Budesonida (*Inhaled corticosteroids*) **ICS**

Efeitos adversos mais frequentes: candidose oral, pneumonia, hiperglicemia, ansiedade e insónia, cefaleia, palpitações, disfonia e tosse, náuseas, espasmos musculares e infeções do trato urinário.



Mudança de Terapêutica

Antes: LABA + LAMA

Em caso de falha no tratamento da DPOC com LABA + LAMA de utentes em Portugal, podem ter indicação para mudar a terapêutica para o Trixeo Aerosphere®.

Depois: LABA + LAMA + ICS



Spiolto Respimat
olodaterol + tiotrópio
2 inalações
1 vez por dia



Brimica Genuair
Duaklir Genuair
formoterol + aclinídio
1 inalação
2 vezes por dia



Anoro Ellipta
Levantair Ellipta
vilanterol + umeclidínio
1 inalação
1 vez por dia



Trixeo Aerosphere
2 inalações
2 vezes por dia

Fontes: Resumo das Caracteristicas do Medicamento (RCM) do Trixeo Aerosphere, RCM do Spiolto Respimat, Brimica Genuair, RCM do Duaklir Genuair, RCM do Anoro Ellipta, RCM do Levantair Ellipta
Material informativo realizado no âmbito do Estágio Curricular por Herminia França

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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