



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Luana Nunes Ribeiro

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

Relatório de Estágio Curricular

Luana Nunes Ribeiro

Farmácia Central dos Carvalhos

janeiro a abril e julho de 2022

**Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia (Unidade I) e Centro de
Reabilitação do Norte**

maio a junho de 2022

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

Orientador: Prof. Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Marlene Gonçalves

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Cláudia Neto

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 18 de outubro de 2022.

Luana Nunes Ribeiro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, cabe-me agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Gostaria de agradecer à minha família por todo o apoio incondicional e compreensão durante o meu percurso até hoje, aos meus pais, às minhas irmãs assim como ao meu namorado e os seus familiares.

Agradeço à Professora Doutora Susana Casal pelo acompanhamento e apoio durante o estágio curricular.

A toda a equipa da Farmácia Central dos Carvalhos que me acolheu de braços abertos, estando sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida que surgisse, uma vez mais, obrigada, em especial à minha orientadora de estágio, Dra. Marlene Gonçalves.

Agradeço à Dra. Luísa Rocha e à equipa do Serviço Farmacêutico do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNGE), principalmente à Dra. Cláudia Neto, por ter orientado o meu estágio de forma a potenciar esta oportunidade de aprendizagem.

A todos os meus amigos, aqueles que conheci na faculdade e aqueles que me apoiaram durante este percurso.

RESUMO

Após cinco anos de estudo e aprendizagem, iniciei a última etapa deste percurso académico, o estágio curricular. Foi nesta etapa que tive a oportunidade de pôr em prática todo o conhecimento adquirido ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e de complementar a minha formação como futura Farmacêutica, tendo tido a possibilidade de conhecer o papel do Farmacêutico na Farmácia Comunitária, assim como a sua importância no âmbito da Farmácia Hospitalar.

Neste relatório descrevi a minha experiência ao longo de 4 meses na Farmácia Central dos Carvalhos, relatando as tarefas que desempenhei e os projetos que desenvolvi em prol de um melhor aconselhamento ao utente e preparação dos profissionais de saúde. Deste modo, na Parte I fiz um breve resumo da gestão e organização da farmácia, das tarefas que executei diariamente e das experiências que vivenciei. Relativamente ao período de estágio no CHVNG/E, na Parte I, desenvolvi de forma idêntica, abordando os diferentes setores que tive oportunidade de conhecer e respetivas experiências/atividades desenvolvidas. Já na Parte II descrevi os projetos que desenvolvi no âmbito da farmácia comunitária: o respetivo enquadramento, desenvolvimento do tema e conclusões obtidas.

O primeiro projeto surgiu numa conversa sobre a importância da proteção solar, não só no verão onde se dá um maior ênfase devido à maior exposição solar como em relação à intensidade de radiação ultravioleta a que estamos expostos. O dióxido de titânio apresenta um papel essencial na produção cosmética, não só pelas características “estéticas” e visuais que confere ao produto, mas também como filtro UV. Esse é o papel com maior relevância para a saúde humana, no âmbito da farmácia comunitária. No entanto, a sua presença quer em alimentos (aditivo alimentar) quer em produtos cosméticos é controversa, tendo sido alvo de vários estudos que permitissem avaliar a sua segurança.

O segundo projecto é sobre o Nexgard Spectra®, um antiparasitário interno e externo na forma de comprimido mastigável, para cães. O aumento pela procura de antiparasitários externos (ação contra pulgas, carraças e ácaros) que, concomitantemente, apresentem ação sobre parasitas internos, para animais domésticos, como o cão e o gato, levou a que a equipa se debruçasse sobre o tema e percebe-se se existia algum produto no mercado para esse efeito. O Nexgard Spectra® é o único produto veterinário em formato de comprimido capaz de proteger o cão dos dois tipos de parasitas. Além disso, a Saúde Veterinária é um tema sobre o qual não tinha grande conhecimento e foi uma oportunidade de aprofundá-lo. Desta forma, tendo um maior saber sobre o tema, o atendimento torna-se mais completo, aconselhando o utente sobre qual o antiparasitário que melhor corresponde às suas necessidades.

O presente documento é uma síntese de um estágio curricular que acabou por ser ligeiramente diferente do esperado numa fase inicial, dado o aumento do número de casos e da necessidade de testagem ao COVID-19, particularmente nos meses de janeiro e fevereiro, traduzindo-se numa maior resiliência, rápida aprendizagem e capacidade de adaptabilidade.

ÍNDICE GERAL

Declaração de Integridade	III
Agradecimentos	IV
Resumo	V
Índice Geral	VI
Índice de figuras	VII
Índice de tabelas	VIII
Lista de abreviaturas e acrónimos	VIII
Parte I – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Hospitalar	1
Localização, Enquadramento e Horário de Funcionamento	1
Seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	3
Aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	3
Receção e conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	4
Armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	4
Atividade 1 - Validação de prescrições e Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (SDIDDU).....	4
Atividade 2 – Preparação de bolsas de nutrição parentérica.....	5
Atividade 3 - Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório	6
Atividade 4 - Hidradenite Supurativa.....	8
Secção B – Farmácia Comunitária	11
Localização, Enquadramento e Horário de Funcionamento	11
Atividade 1 – Terapia inalatória.....	12
Inaladores Pressurizados Doseáveis.....	13
Dispositivos de Pó Seco	14
Inaladores de Névoa Suave.....	15
Atividade 2 – Testagem à COVID-19.....	15
Atividade 3 - Intervenção Farmacêutica.....	17
Incontinência Urinária.....	17
Hemorroidas.....	18
Parte 2 – Projetos Desenvolvidos.....	19
Projeto I – Aplicações do dióxido de titânio (TiO₂): segurança e eficácia	19
1. Introdução.....	19
2. Formas do TiO ₂	19
3. Estrutura química.....	19
4. Aplicações.....	20
5. Segurança no setor alimentar.....	20
6. Radiação UV	21
7. Fotocatalise.....	22

8. Segurança como filtro UV.....	23
Absorção cutânea em pele íntegra.....	25
Absorção cutânea em pele lesada/comprometida.....	26
Exposição oral.....	26
9. Conclusão.....	29
Projeto II – Nexgard Spectra®	30
1. Introdução.....	30
2. Substâncias ativas.....	30
Afoxolaner.....	30
Milbemicina oxima.....	32
3. Justificação para a combinação.....	33
4. Indicações Terapêuticas.....	34
Sarna demodécia.....	34
Sarna sarcótica.....	35
Dirofilariose.....	37
Angiostrongilose.....	38
Verme ocular.....	39
5. Conclusão.....	40
Anexos.....	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Técnica para homogeneizar o conteúdo de uma Smofkabiven.....	6
Figura 2 – Fisiopatologia da Hidradenite Supurativa.....	8
Figura 3 – Esquema terapêutico e medidas não farmacológicas tendo em conta a severidade da patologia.....	10
Figura 4 – Estrutura do TiO ₂ nas fases Rutilo (A), Anatase (B) e Bruquita (C)	19
Figura 5 – Espectro UV/Vis, capacidade de penetração cutânea e efeitos sobre o DNA.....	22
Figura 6 – “Absorbance of titanium dioxide samples in thin film on PMMA plates as measured at the sample port”	22
Figura 7 – Processo de fotocatalise.....	23
Figura 8 – Localização (profundidade de penetração) das NPs esféricas e fusiforme no epitélio do RNHBM após 20 min e 24 h de exposição.....	27
Figura 9 – Imagens URI representativas (CytoViva) de tecidos organotípicos 3D não expostos (A) e expostos a nano-TiO ₂ (B, C) por 20 min e 24 h.....	28
Figura 10 – Nexgard Spectra®, as 5 dosagens disponíveis.....	30
Figura 11 – Efeito inibitório do afoxolaner em canais de Cl ⁻ wtRdl controlados por GABA.....	31
Figura 12 – Efeito inibitório do afoxolaner, em correntes de Cl ⁻ controladas por GABA registadas de oócitos de Xenopus expressando receptores wtRdl ou A302SRdl (resistentes)	32

Figura 13 – Bioensaio de toxicidade de contato de estirpes de <i>Drosophila</i> do tipo selvagem (Canton-S) e resistentes ao ciclodieno (Rdl)	32
Figura 14 – Mecanismo de ação da milbemicina oxima.....	33
Figura 15 – Desenho dos locais de ligação de inseticidas nos canais de Cl ⁻	33
Figura 16 – Evolução clínica após administrações mensais de afoxolaner em dois cães com demodicose generalizada.....	35
Figura 17 – Cão com sarna sarcóptica pré-tratamento, um mês e dois meses após o início do tratamento com NexGard Spectra®	36
Figura 18 – Ciclo de vida <i>Dirofilaria immitis</i>	37
Figura 19 – Média geométrica das contagens fecais de larvas de <i>Angiostrongylus vasorum</i> L1 (dias de estudo 35 a 90)	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio hospitalar.....	2
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas na farmácia comunitária	12
Tabela 3 – Os tipos de pMDI e as suas vantagens e desvantagens.....	46
Tabela 4 – Os tipos de DPI e as suas vantagens e desvantagens.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

CHVNG/E - Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho E. P. E.
COVID-19 - <i>Coronavirus Disease 2019</i> (Doença Coronavírus 2019)
DPI – <i>Dry Power Inhalers</i> (Dispositivos de Pó Seco)
EFSA - <i>European Food Safety Authority</i> (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar)
FFP2 - <i>Filtering Facepiece 2</i> (Capacidade de filtração tipo 2)
Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
pMDI – <i>Pressurized Metered Dose Inhaler</i> (Inaladores Pressurizados Doseáveis)
TRAg – Teste Rápido de Antígeno

PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

Secção A – Farmácia Hospitalar

Contextualização

Localização, Enquadramento e Horário de Funcionamento

O CHVNG/Espinho E.P.E. é um hospital central da região de Entre Douro e Vouga, que serve o concelho de Vila Nova de Gaia e Espinho com a maioria das especialidades médico-cirúrgicas. Devido à sua elevada diferenciação, é considerado um centro de referência para todos os concelhos a norte do rio Vouga e a sul do rio Douro.

Este Centro Hospitalar inclui a Unidade I (antigo Hospital Eduardo Santos Silva), a Unidade II (antigo Hospital Distrital Vila Nova de Gaia), a Unidade III (antigo Hospital Nossa Senhora da Ajuda – Espinho) e, desde 2017, o Centro de Reabilitação do Norte (CRN).

O Serviço Farmacêutico (SF) do CHVNG/E encontra-se localizado num edifício próprio da Unidade I e apresenta uma farmácia-satélite no CRN. A farmácia-satélite funciona de forma articulada com a unidade central, de forma a responder às necessidades diferenciadas dos utentes. Adicionalmente, na Unidade I, é onde se localiza a Farmácia de Ambulatório, a Farmácia Oncológica e os Ensaio Clínicos, que funcionam em espaços independentes.

Os Serviços Farmacêuticos asseguram as suas funções diariamente (maioritariamente em dias úteis, à exceção da nutrição parentérica preparada para a unidade de Neonatologia) mediante turnos. De realçar que há áreas que já dispensam os produtos farmacêuticos necessários para o fim de semana (à sexta-feira dispensam a triplicar) como no caso das bolsas de nutrição parentérica para adultos. No entanto há áreas de atividade com horários definidos, como sejam:

- Distribuição em regime de Ambulatório – das 8:00h às 17:00h;
- Preparação de Nutrição Parentérica – das 8:30h às 16:30h;
- Preparação de Citotóxicos – das 8:00h às 17:00h;
- Ensaio Clínicos – das 8:30h às 16:30h.

A Direção do Serviço é assegurada por um farmacêutico – Dra. Luísa Rocha. A equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHVNG/Espinho, E.P.E. é constituída pelo Diretor de Serviço, equipa de Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais.

A planificação do meu estágio foi definida com a minha monitora, como se pode observar na **Tabela 1.**

Ao longo de 2 meses (maio e junho) tive a oportunidade de contactar com os diversos setores da farmácia hospitalar, conhecer a orgânica de funcionamento e a sua importância na estrutura hospitalar.

No primeiro dia tive oportunidade de conhecer as diferentes áreas do SF assim como os profissionais de saúde aí presentes (equipa que me acompanharia ao longo do estágio) e, por último, li o manual de acolhimento do estagiário que aborda sucintamente a forma como o estágio deve ser organizado, as atividades a desenvolver e os objetivos de aprendizagem.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio hospitalar

Atividades	Períodos de estágio						
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7
Distribuição Clássica							
Citotóxicos							
CRN							
Nutrição Parentérica							
Ambulatório							
Processos administrativos							
Ensaio Clínicos							
Dose Unitária							

Durante as primeiras duas semanas permaneci no edifício dos Serviços Farmacêuticos. Numa primeira fase estive a acompanhar a Gestão de Stock (Distribuição Clássica). Responder às solicitações no que respeita a medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, sem que ocorra rutura ou atraso é uma das responsabilidades dos Serviços Farmacêuticos.

A requisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é feita em impresso próprio ou por meio de reposição de Armazéns Avançados, onde o suporte em papel é substituído por registos informáticos. Após a administração do medicamento ao doente, o enfermeiro deve registar o medicamento administrado (em papel ou informaticamente). No formulário deve ser preenchido o nome do medicamento (DCI ou Denominação Comum do Medicamento), forma farmacêutica e dosagem. Adicionalmente, devem ser incluídos os códigos do serviço, o(s) nome(s) do(s) utente(s), quantidades administradas, nº da(s) cama(s), rubrica do enfermeiro e do diretor do serviço ou legal substituto. O farmacêutico é responsável pela conferência do documento e, se corretamente preenchido, deve proceder à preparação da medicação. Os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se em sala de acesso condicionado, à qual só os farmacêuticos têm acesso. Previamente à sua distribuição para os diferentes serviços, é feita uma segunda conferência por um outro farmacêutico (dupla verificação).

Na unidade de Citotóxicos são preparados os medicamentos destinados a tratamentos oncológicos que exijam manipulação. O farmacêutico é responsável pela avaliação e validação das prescrições médicas, relativamente aos protocolos terapêuticos estabelecidos/aprovados no hospital. A área de manipulação é uma sala assética com pressão negativa (proteção das áreas adjacentes) onde se encontra a câmara de fluxo laminar vertical (proteção do utilizador). O farmacêutico confirma os procedimentos de medições de volumes e soros de diluição realizados pelos TSDT (Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica) e suporta todo o processo de manipulação (a dupla verificação).

O CHVNG/E participa em diversos Ensaio Clínicos, que permitem aos utentes o acesso a medicamentos e dispositivos médicos de uso humano experimentais. A realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é legislada a nível nacional pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho. No setor de Ensaio Clínicos, de forma a garantir a obtenção de dados fidedignos que possam ser objeto de análise para alcançar

conclusões cientificamente válidas, deve-se garantir a compilação correta e completa de toda a documentação referente a todos os procedimentos efetuados. Estes procedimentos cumprem as *Good Clinical Practice* (GCP), bem como a legislação vigente sobre Ensaios Clínicos.

Seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

A seleção dos medicamentos a adquirir baseia-se no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), uma publicação oficial orientadora que traduz a escolha seletiva de medicamentos, efetuada por peritos, que de acordo com determinados critérios foram considerados os mais adequados. [1]

Os procedimentos a nível de autorização e distribuição são diferentes consoante as situações a seguir referidas:

- medicamento extra-formulário - solicitado de forma individual onde é necessária uma justificação de receituário que será avaliada superiormente;
- medicamento *off label* - prescrições cujas indicações terapêuticas, esquema posológico ou via de administração não constam no RCM, sendo necessária uma justificação científica que demonstre a ausência de alternativa terapêutica para o utente em questão, os pareceres da Comissão de Farmácia e Terapêutica e Comissão de Ética para a Saúde, assim como um modelo do Consentimento Informado, Escrito e Livre que deve ser entregue ao utente;
- introdução de medicamentos em adenda hospitalar - parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica e autorização do Conselho de Administração;
- medicamentos de Autorização de Uso Exclusivo (AUE) - medicamentos que não apresentam AIM (Autorização de Introdução no Mercado) válida em Portugal ou não apresentam relatório de financiamento público para determinada patologia. Relativamente à segunda situação, estes medicamentos apresentam AIM válida em Portugal, assim como indicação incluída em RCM, no entanto, a patologia em questão não é abrangida pela comparticipação. Os pedidos são submetidos na plataforma eletrónica do Infarmed (DATS) utilizando o Formulário de pedido de AUE de benefício clínico bem reconhecido, sendo elaborado por doente (doente específico). Já a importação aplica-se aos medicamentos que não apresentam AIM em Portugal. Nesta situação é necessário elaborar anualmente uma listagem de medicamentos em uso no CHVNG/E para submissão ao Infarmed, após parecer da CFT.[2]

Aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

O farmacêutico destacado na área da distribuição clássica é responsável pela definição de quantidades de medicamentos e produtos de saúde a adquirir. Esta decisão é feita através da análise de indicadores disponibilizados pelo *software* informático CPC *Glintt® Healthcare*, incluindo stocks e médias de consumo mensais e anuais. Adicionalmente, são emitidas listas que indicam previsões de falhas de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, baseados em stocks mínimos e máximos pré-definidos. Estas ferramentas permitem ao farmacêutico otimizar os pedidos de aquisição, de forma a garantir que o CHVNG/E tem um acesso constante à medicação

necessária. Após a validação do pedido de compra, pela Diretora do Serviço, é emitida a nota de encomenda pelo Serviço de Aprovisionamento, para os laboratórios em concurso.

Receção e conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

Os produtos adquiridos são entregues na unidade central do SF. A receção é feita por um Assistente Operacional (AO), sendo posteriormente conferida por um TSDT (à exceção de medicamentos derivados do plasma humano e estupefacientes, cuja conferência é efetuada por farmacêuticos). A receção e conferência são muito importantes no ciclo do medicamento hospitalar, visto que um erro poderá comprometer todas as etapas seguintes. Quando há um erro na verificação da dose ou leitura errada do lote, existe um risco de falha do SF, pois estas situações originam erros de stock e lacunas na rastreabilidade de um determinado medicamento. [3]

Armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

O SF apresenta diversos armazéns de forma a otimizar o acondicionamento e distribuição dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos: armazém central, estupefacientes e psicotrópicos, armazém de soros, hemoderivados, armazéns avançados, farmácia de ambulatório, farmácia oncológica, ensaios clínicos e CRN.

Os armazéns encontram-se organizados e devidamente identificados, para facilitar o armazenamento e permitir que a recolha de produtos farmacêuticos seja mais rápida e intuitiva. É utilizado a estratégia de rotação de stock FEFO, isto é, *first expired first out*. Este sistema define que os produtos farmacêuticos devem ser colocados por ordem de data de validade, isto é, os produtos com data de validade mais curta, devem ser colocados na zona mais à frente. Existe, adicionalmente, um sistema de sinalização (GSFarma) de potenciais futuras falhas de stock, caso algum colaborador, aquando da sua permanência em armazém, identifique que algum produto farmacêutico necessita de ser reposto.

Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1 - Validação de prescrições e Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (SDIDDU)

A validação das prescrições do CHVNG/E é da responsabilidade do farmacêutico. Este processo enaltece o papel do farmacêutico na deteção de possíveis erros de prescrição, nomeadamente, interações medicamentosas ou sobredosagens. Adicionalmente, o farmacêutico tem acesso à plataforma SClínico que lhe permite analisar o historial clínico do utente e ver de forma mais detalhada os fatores que determinaram a prescrição. O farmacêutico deve entrar em contacto com o médico prescriptor sempre que surgirem dúvidas em relação à prescrição, de forma a compreender melhor a situação e, se necessário, ocorrer reavaliação da mesma.

O farmacêutico deve calendarizar os procedimentos de disponibilização da medicação, tendo em consideração o facto de esta ser feita por embalagem ou unidade. Assim, é possível evitar desperdícios e envios repetidos de medicação, como por vezes acontece com terapia inalatória ou xaropes.

Enquanto estive nesta área apercebi-me de algumas situações em que o farmacêutico teve de intervir.

1. Prescrição duplicada de cloreto de tróspio (relaxante muscular), numa delas a posologia era de 2 comprimidos/dia e numa outra 1 comprimido/ dia, sendo que, segundo o RCM, a dose recomendada são 2 comprimidos/dia, sendo que em situações de insuficiência renal a dose deve ser ajustada para 1 comprimido/dia. Após consulta do SClínico do utente em questão, processo clínico do doente em formato eletrónico onde é possível consultar notas, relatórios médicos e análises, confirmou-se que o utente tinha apenas uma prescrição relativa ao cloreto de tróspio (2 comprimidos/dia). Posto isto, a farmacêutica contactou o médico para o alertar da situação, tendo este confirmado o erro e retificado a prescrição. [4]
2. Situações em que os médicos não calendarizam a prescrição da medicação, nomeadamente antibióticos, em que, salvo situações que apresentem uma justificação que seja validada pela CFT, o período máximo de tratamento são 7 dias.
3. Calendarização de antieméticos como ondansetrom ou a metoclopramida, uma vez que, recentemente, houve um ajuste da duração máxima de tratamento sendo este limitado a 5 dias, salvo se tiver indicação médica que justifique o prolongamento da mesma. Tal justificação tem de ser aprovada pela equipa farmacêutica.

A preparação da Dose Unitária é feita pelo TSDT após a validação da prescrição eletrónica por parte do farmacêutico. O SDIDDU permite uma maior segurança, pois é aquela que disponibiliza, de forma individual, a medicação necessária para o cumprimento da terapêutica para um doente específico. Geralmente, é enviada a medicação necessária para um dia. Nos feriados e fins-de-semana a medicação é preparada para 48 ou 72 horas, respetivamente. As “malas” estão organizadas por serviços e contêm gavetas que devem estar devidamente identificadas, sendo uma para cada utente. Tive a oportunidade de preparar a medicação para dois serviços, uma tarefa de muita responsabilidade dado que um erro pode implicar que o utente faça uma terapêutica que não a prescrita pelo médico, e como tal, depois de finalizar, um TSDT verificou se estava tudo correto.

Atividade 2 – Preparação de bolsas de nutrição parentérica

A Unidade de Produção de Nutrição Parentérica é responsável pela preparação de bolsas de Nutrição Parentérica (NP), de injeções intravítreas para o bloco operatório de oftalmologia e de fármacos para a terapêutica de substituição enzimática. O farmacêutico e TSDT são responsáveis pela sua preparação. A preparação da nutrição artificial tem como objetivo assegurar as necessidades nutricionais e metabólicas, quando o utente não se alimenta devidamente por via oral. Geralmente, os doentes em NP acabam por recuperar a capacidade de tolerar dietas orais e, por isso, a NP passa a ser gradualmente substituída por uma alimentação normal, até que cessa.

No CHVNG/E, existem bolsas standard pré-cheias comercializadas pela indústria farmacêutica, para administração periférica (PeriOlimel®, Baxter) e para administração central (OlimeI®, Baxter e Smofkabiven®, Fresenius Kabi), em adultos. Estas bolsas contêm uma solução

de glicose, aminoácidos e lípidos, separadas em compartimentos. As bolsas podem ser aditivadas nesta unidade com oligoelementos, vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis. A seleção e preparação da NP é feita de acordo com as necessidades nutricionais de cada utente e indicadas na prescrição médica.

Adicionalmente, são preparadas bolsas de NP para o serviço de neonatologia, que implica a preparação de fórmulas personalizadas. Assim, é necessária uma adaptação diária nos volumes e quantidades de macro e micronutrientes, de forma a acompanhar a alteração dos processos metabólicos, facilitando o crescimento e a maturação do recém-nascido.

Durante a semana que permaneci nesta unidade tive oportunidade de preparar as bolsas de nutrição parentérica para os diferentes serviços hospitalares. Primeiramente, além dos utentes que iam iniciar a NP, tínhamos de contactar os serviços a questionar se o utente ia manter a nutrição parentérica (tinha feito no dia anterior), imprimíamos as respetivas etiquetas e preparávamos as bolsas que não iam ser aditivadas. Estas são colocadas num saco opaco (devido à fotossensibilidade), acompanhadas de um filtro para reter as partículas de maior dimensão, tendo em conta que a administração é intravenosa (IV) e de um plástico protetor contra a radiação para aplicar quando o conteúdo da bolsa estiver a ser perfundido no utente. O assistente operacional do SF é o responsável por transportá-las até ao respetivo serviço.

À tarde entramos na sala de manipulação, uma zona asséptica com uma câmara de fluxo laminar horizontal que tem como objetivo proteger a preparação, purificando o ar circundante, que deve estar estéril. No interior da câmara aditivam-se as bolsas de NP e procede-se à preparação das bolsas para a Neonatologia. Pude observar todo o processo, o que foi uma experiência fantástica, e, no fim, tive a oportunidade de aditivar as vitaminas lipossolúveis a umas das bolsas de NP. Para isso, primeiro, é necessário homogeneizar os diferentes compartimentos, rompendo as câmaras (**Figura 1**).

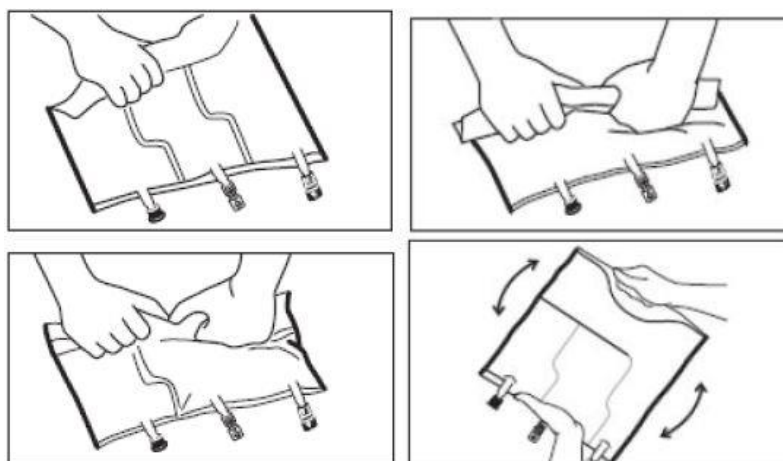


Fig. 1 – Técnica para homogeneizar o conteúdo de uma Smofkabiven®. [5]

Atividade 3 - Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório

O SF do CHVNG/E apresenta uma Farmácia de Ambulatório (FA) que garante a distribuição de alguns medicamentos, legalmente previstos, necessários aos doentes que não se encontram internados, mas que são acompanhados clinicamente neste hospital.

Assim, é garantida uma maior segurança na toma desta medicação e, também, um maior controlo económico dos custos associados a certas terapêuticas mais dispendiosas. Além disso a FA é responsável pela distribuição de medicação aos Hospitais de Dia. A FA encontra-se no Centro de Ambulatório, local onde se encontra o hospital de dia e áreas para consultas.

A FA é constituída por dois postos de atendimento, e uma zona de armazenamento de medicamentos com diversos armários e frigoríficos. O local de atendimento permite a dispensa de medicação, disponibilização de informação sobre a posologia e o esclarecimento de dúvidas. Tal como nos restantes setores do SF, existe uma monitorização contínua da temperatura e humidade.

Segundo o Infarmed, os regimes excecionais de comparticipação que se aplicam à dispensa nos serviços farmacêuticos hospitalares do SNS incluem condições específicas quanto à prescrição, como sejam a patologia ou grupo de doentes, a especialidade clínica do médico prescriptor, ou, por exemplo, a forma como é feita a prescrição. Um exemplo de uma comparticipação em FA, será o financiamento a 100% de medicamentos dispensados pelos serviços farmacêuticos hospitalares a doentes não internados. [6]

Através da prescrição eletrónica obrigatória, o farmacêutico valida a informação sobre a validade da dispensa, situação de manutenção ou alteração da terapêutica e adesão à mesma. Na primeira dispensa, é necessário que o utente assine um termo de responsabilidade referente ao medicamento e à adesão à terapêutica. A dispensa da medicação em FA é gratuita.

A dispensa é, geralmente, feita para 30 dias, sendo que no caso dos medicamentos para o VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) a dispensa é efetuada para 90 dias, de acordo com o previso legalmente. No entanto, só deve ser dispensada medicação que permita cumprir a terapêutica até a consulta mais próxima da especialidade, evitando desperdícios em situações de alteração de terapêutica. Qualquer situação que requeira a dispensa de terapêutica para um maior período (situação em que o doente vai viajar ou de férias), é requerida a aprovação pela CFT, após análise da justificação.

Em relação a doentes com Hepatite C, a FA dispõe de um formulário específico para confirmar a autorização de início do tratamento, especificando a duração da terapêutica, assim como o fármaco e a dosagem. Os documentos relativos à Hepatite C são arquivados em pastas específicas que contêm o processo de cada doente.

Adicionalmente, existem certas patologias que, embora não apresentem nenhuma legislação específica que regule a sua comparticipação, estão cobertas pela dispensa gratuita em FA. Estas situações não definidas na legislação, tem de ser aprovados pela CFT e CA do hospital, após análise da justificação do médico prescriptor.

A dispensa de medicamentos a doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, pode ser feita para doentes externos, isto é, doentes acompanhados em consultas de especialidade de diferentes centros. Deve ser sempre conferida a vinheta, assim como o local de prescrição, para garantir que cumprem o descrito na Portaria n.º 48/2016, na sua redação atual. [7]

Tive a oportunidade de assistir a diversas dispensas e de efetuar algumas autonomamente sob supervisão de um farmacêutico. Foram várias as situações em que tivemos de ir ter com o médico que acompanhava o utente para pedir renovação da prescrição, sendo o principal motivo o adiamento da próxima consulta médica ou a consulta ter ocorrido na data prevista, no próprio dia, mas por lapso o médico não ter renovado a mesma.

Da minha experiência, a situação que mais destaque é a baixa adesão terapêutica, nomeadamente, por parte do sexo masculino, à terapêutica para o VIH. No momento de ir levantar novamente a medicação, o farmacêutico consegue ver o histórico do doente e verificar se é assíduo (desloca-se ao hospital para levantar a medicação de 3 em 3 meses). Quando verificávamos que havia falhas na assiduidade, e, conseqüentemente, na realização da terapêutica, além de alertar o médico para estar mais atento e reforçar a importância da manutenção da mesma, falávamos diretamente com o utente para o facto de a medicação ser comparticipada a 100% e que se a adesão à terapêutica não se verificar, os resultados expectáveis com o tratamento podem ficar comprometidos.

Atividade 4 - Hidradenite Supurativa

A hidradenite supurativa ou acne inversa é uma das patologias que está inserida no regime de comparticipação excecional e sobre a qual não tinha grande conhecimento. A terapia subcutânea dispensada em regime de ambulatório, para esta patologia, é o adalidumab.

Atualmente, a hidradenite supurativa é considerada uma doença cutânea crónica, inflamatória, recorrente e debilitante do folículo piloso que geralmente manifesta-se após a puberdade sob a forma de lesões inflamadas, profundas e dolorosas nas regiões do corpo com glândulas apócrinas, tal como as axilas, regiões inguinais e anogenitais. A inflamação folicular e a subsequente oclusão levam à rutura do folículo e ao desenvolvimento de abscessos, fístulas e cicatrizes (**Figura 2**). [8,9]

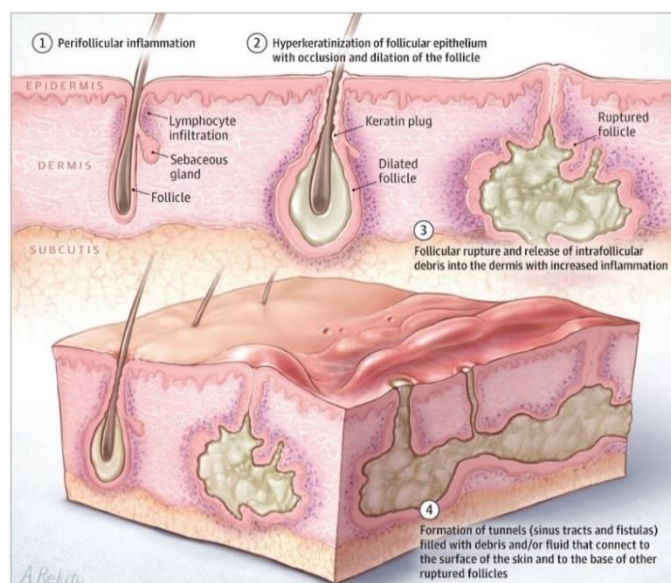


Fig. 2 – Fisiopatologia do Hidradenite Supurativa. [10]

Desenvolvem-se massas edemaciadas e sensíveis, semelhantes a abscessos cutâneos. Essas lesões são frequentemente estéreis, no entanto pode ocorrer infecção bacteriana nos abscessos mais profundos e fístulas. Nas axilas, é comum observar a coalescência dos nódulos inflamatórios formando cordões palpáveis fibróticos. A doença pode ser incapacitante devido à dor que causa, além disso, a parte estética, nomeadamente na fase da adolescência, tem um grande impacto, afetando significativamente a qualidade de vida, podendo levar a estados depressivos. [8,9,11]

O diagnóstico da hidradenite supurativa é feito através de exame clínico. Devem ser obtidas culturas dos abscessos profundos e das fístulas em pacientes com doença crónica, mas muitas vezes nenhum patógeno será encontrado. O sistema de estadiamento de Hurley descreve a gravidade da doença:

- Estadio I: formação de abscessos, único ou múltiplo, sem fístulas nem cicatrizes;
- Estadio II: abscessos recorrentes únicos ou múltiplos, esparsamente separados, com formação de fístula ou cicatrizes;
- Estadio III: envolvimento difuso ou quase difuso de múltiplos abscessos e fístulas interligados ao longo de toda a área. [8,9]

A abordagem terapêutica deve ser enquadrada no estadio em que o utente se encontra:

- Estadio I: clindamicina tópica, corticoides intralesionais e antibioterapia oral;
- Estadio II: tratamentos mais prolongados com antibióticos orais e, quando necessário, drenagem, destelhamento (unroofing) ou desbridamento com punção;
- Estadio III: infliximab ou adalimumab e intervenção cirúrgica. [8,12]

O tratamento da hidradenite supurativa tem como principais objetivos prevenir novas lesões, reduzir a inflamação e remover as fístulas. [8]

Para a doença de Hurley no estadio I, o tratamento recomendado é feito com solução tópica de clindamicina a 1% duas vezes ao dia, creme de resorcina a 15% uma vez ao dia, gluconato de zinco via oral (90 mg, uma vez ao dia), corticoide intralesional (por exemplo, solução de acetona de triancinolona, uma vez por mês) e curtos períodos de antibioterapia oral (sete a dez dias). Tetraciclina (500 mg por via oral, duas vezes ao dia), doxiciclina (100 a 200 mg, uma vez ao dia), minociclina (100 mg, uma vez ao dia) ou eritromicina (250 a 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia) são utilizadas até que as lesões desapareçam. Um regime típico pode incluir um tratamento tópico (tendo em conta a sensibilidade da pele do utente) e um antibiótico oral. Todos os tratamentos podem ser utilizados em combinação ou isoladamente. [8,9,11]

No estadio II, a antibioterapia oral prolonga-se (entre dois e três meses) recorrendo aos mesmos antibióticos utilizados no estadio I; se a resposta à terapêutica não for a expectável, clindamicina, 300 mg por via oral, uma vez ao dia e/ou rifampicina, 600 mg por via oral, uma vez ao dia podem ser incluídas no tratamento farmacológico. Adicionar terapia antiandrogénica (como por exemplo, estrogénio oral ou contraceptivos orais combinados, espironolactona, acetato de ciproterona ou finasterida) pode ser benéfico no sexo feminino. Retinoides orais demonstraram eficácia em alguns doentes, sendo que a acitretina se destaca pela positiva ("A taxa de resposta foi, sem dúvida, alta, pois 21 de 32 pacientes (65,6%) melhoraram significativamente, oito

pacientes (25%) melhoraram moderadamente e três pacientes (9,4%) não responderam à terapia”) em relação à isotretinoína. Incisão e drenagem podem reduzir a dor associada aos abscessos, mas são insuficientes para o controlo da doença (ao contrário do que acontece com abscessos cutâneos comuns). Para lesões inflamatórias agudas que não são excessivamente profundas, desbridamento com punção (excisão com instrumento de punção de 5 a 7 mm seguida de desbridamento digital e curetagem) é preferível. Pacientes cujas lesões são mais profundas devem ser avaliados por um cirurgião plástico para considerar a excisão e enxerto da pele. [8,9,11]

Já no estadio III, as intervenções devem apresentar uma abordagem mais agressiva, nomeadamente a introdução de terapia biológica. As evidências da eficácia na redução da inflamação são mais robustas para o infliximab (5 mg/kg, administração intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6 e depois regularmente a cada oito semanas). Alternativamente, pode-se administrar adalimumab (dose inicial de 160 mg por via subcutânea administrada num dia ou dividida em dois dias consecutivos; seguida de uma dose de 80 mg no dia 15 e doses de manutenção de 40 mg uma vez por semana, começando no dia 29). Retinoides orais (isotretinoína, 0,25 a 0,4 mg/kg, duas vezes ao dia durante 4 a 6 meses, ou acitretina, 0,6 mg/kg, uma vez ao dia, por 9 a 12 meses) demonstraram eficácia em alguns pacientes. Excisão cirúrgica ampla, reparo e enxerto de pele das áreas afetadas geralmente são necessários se a doença persistir. O tratamento com laser ablativo (CO₂ ou erbium:YAG) é uma alternativa à intervenção cirúrgica. [8,9,11]

A **Figura 3** apresenta um esquema síntese das estratégias farmacológicas a adotar tendo em conta a severidade da doença, assim com um conjunto de medidas adjuvantes transversais a qualquer estadio da patologia.

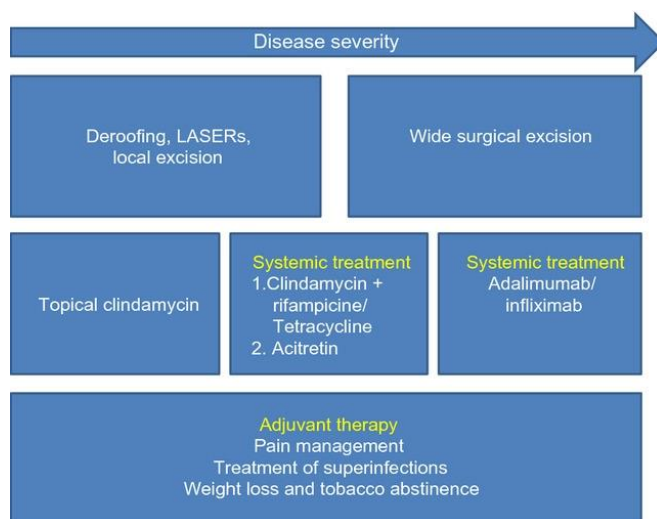


Fig. 3 – Esquema terapêutico e medidas não farmacológicas tendo em conta a severidade da patologia [9]

Estudos descritivos mostraram uma correlação positiva entre gravidade da doença e o IMC e o tabagismo. Não há evidências que justifiquem o uso diário de uma solução antisséptica como a clorhexidina, uma vez que os resultados de esfregaços bacterianos das lesões são frequentemente negativos, sugerindo que a flora bacteriana superficial não desempenha um papel significativo na evolução da doença. [8,9,11]

Medidas adjuvantes recomendadas para todos os pacientes com hidradenite supurativa incluem manter uma boa higiene da pele, evitar a utilização de perfumes ou desodorizantes perfumados e minimizar traumas, além disso, acompanhamento psicológico é essencial. [9,11,12]

Secção B – Farmácia Comunitária

Contextualização

Localização, Enquadramento e Horário de Funcionamento

A Farmácia Central dos Carvalhos, fundada em 1933, localiza-se no Largo França Borges, na União de Freguesias de Pedroso e Seixezelo, nos Carvalhos, concelho de Vila Nova de Gaia e distrito do Porto. A farmácia encontra-se em funcionamento todos os dias do ano, das 8h:00min às 24h:00min. O período de estágio decorreu de janeiro a abril e julho sob orientação da Dra. Marlene Gonçalves e fazendo um horário das 9h às 17h.

Sendo uma farmácia de referência na zona, apresenta muito movimento diariamente.

A farmácia dispõe de 3 montras, numa das quais se encontra um ecrã que publicita vários medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de cosmética, assim como promoções ou campanhas a decorrer na farmácia.

A zona de atendimento ao público é constituída por lineares com produtos de várias categorias como por exemplo, mamã e puericultura, cosmética ou cuidados pessoais. Existem 5 balcões de atendimento dispostos em forma de “L” que estão equipados com o sistema informático e terminais de multibanco. No centro existe um caixeiro automático para os pagamentos em numerário. Atrás dos balcões encontram-se os lineares com produtos de venda livre e MNSRM que são estrategicamente dispostos tendo em conta a época do ano (sazonalidade).

O gabinete de atendimento personalizado destina-se a atendimentos num ambiente mais privado e dirigido ao utente, complementado por dois gabinetes de serviços onde se procede à avaliação de parâmetros bioquímicos e físicos do utente e administração de vacinas e injetáveis. Além disso, nestes gabinetes decorrem consultas de variadas especialidades como dietética, podologia e fisioterapia com frequência semanal ou quinzenal.

A zona de receção de encomendas esta equipada com a tecnologia necessária à sua execução. Nesta área também são realizadas devoluções de produtos aos armazenistas e respetivas regularizações. É o local onde se encontram as gavetas para guardar medicamentos e produtos de saúde e as estantes para armazenar os produtos de maiores dimensões.

O sistema operativo presente nos computadores da FCC é o Sifarma 2000 desenvolvido pela *Global Intelligent Technologies (Glintt)*. Este software é o mais utilizado pelas farmácias a nível nacional. O Sifarma permite realizar as tarefas fundamentais de uma farmácia, desde o atendimento até a gestão de encomendas.

A área de gestão de encomendas esta equipada com dois computadores, bem como uma impressora de etiquetas para os produtos que o requerem.

A **Tabela 2** resume as principais atividades desenvolvidas ao longo de estágio.

Inicialmente estive na parte do backoffice, na gestão de encomendas, onde tive

oportunidade de rececionar inúmeras encomendas provenientes dos 3 principais armazenistas (Alliance, Empifarma e Plural). Para executar tal tarefa, foi-me dada uma formação sobre como analisar uma fatura e os seus componentes, nomeadamente ter em atenção ao preço de custo a que veio o produto e ao respetivo desconto, se está de acordo com o pré-definido. Nesta área, também arrumei os medicamentos e produtos farmacêuticos no respetivo local, tarefa importante para memorizar o sítio devido de cada produto que temos disponível na farmácia, o que permite ser mais ágil no decorrer do atendimento. Além disso, é uma oportunidade para conhecer novos fármacos e produtos de saúde e posteriormente, pesquisar sobre a sua indicação e posologia.

Em fins de fevereiro, comecei a assistir aos atendimentos feitos pelos colegas de equipa, como introdução à dispensação de produtos de saúde. Tendo em conta os sintomas que o utente descreve, é importante saber as perguntas que devem ser feitas para chegar a uma possível conclusão e aconselhar o medicamento/produto de saúde mais adequado. Nesta fase também aprendi as diferentes etapas a seguir no Sifarma assim como os atalhos que auxiliam e facilitam o atendimento, como consultar o histórico do utente para ver de que laboratório costuma levar a sua medicação habitual.

Entretanto, foi-me dada autonomia para realizar um atendimento, inicialmente com supervisão para ajudar caso surgisse alguma dúvida, o que no início é muito comum, nomeadamente nas situações em que o utente expõe os seus sintomas e pede aconselhamento ao farmacêutico. Além do conhecimento teórico, a prática clínica e o contacto com o utente, nomeadamente a conversação que estabelecemos, permite conhecer melhor os diferentes medicamentos e produtos de saúde disponíveis e a respetiva indicação terapêutica.

A dermocosmética ocupa um lugar importante na FCC e, como tal, foi-me dada uma formação sobre as diferentes marcas comercializadas pela respetiva representante. Entre as diferentes marcas disponíveis, as linhas de produtos estão divididas de forma semelhante (pele seca, pele mista, pele oleosa com tendência acneica e peles mais maduras).

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas na farmácia comunitária

Atividades	Períodos de estágio				
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Integração na farmácia					
Gestão de encomendas					
Gestão de prazos de validade					
Gestão de receituário e faturação					
Gestão do armazenamento e stock					
Dispensa de medicamentos e produtos de saúde					
Projeto 1					
Projeto 2					

Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Terapia inalatória

No decorrer do meu estágio na farmácia comunitária contactei com vários utentes que faziam terapia inalatória de forma crónica, para controlo da sintomatologia associada a afeções

respiratórias, tais como asma ou a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou em situações pontuais onde é necessária uma ação mais rápida, em emergência ou para prevenir que estes ocorram (quando o doente reconhece que irá necessitar de um maior aporte de O₂).

Foi no atendimento ao utente, onde é necessário explicar de que forma aquela terapia o ia ajudar a sentir-se melhor (respirar melhor), como se utilizava o dispositivo inalatório e os cuidados a ter na administração do fármaco que me apercebi de que este tinha muitas dúvidas sobre o tema e que era fundamental aprofundar a sua literacia nesta área para melhorar a adesão e eficácia da terapêutica.

A via inalatória é atualmente reconhecida como a via de eleição de administração de fármacos no tratamento de doenças respiratórias e veio contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes, principalmente dos que apresentam patologia crónica. [13]

Apesar das vantagens da terapêutica inalatória no tratamento das doenças respiratórias - rapidez de ação, permite que o fármaco alcance seletivamente o pulmão, doses diminutas do fármaco e menos efeitos secundários - na realidade, muitos doentes não beneficiam da sua ação terapêutica porque não usam corretamente os seus dispositivos ou não executam corretamente a técnica inalatória. Esta é nitidamente uma das principais limitações desta terapêutica, na qual o farmacêutico pode e deve ter um papel ativo, traduzindo-se numa necessidade de intervenção educativa, treino e monitorização contínua do doente relativamente à execução da técnica inalatória específica de cada dispositivo e, manuseamento correto do mesmo (preparação da dose, ativação da dose, higienização, acondicionamento, ordem de administração dos dispositivos em função do fármaco que veiculam). [13,14,15]

Com base nesta pesquisa procurei aprofundar o meu conhecimento acerca desta classe terapêutica, de forma a promover um melhor atendimento e aconselhamento ao utente, contribuindo para uma maior adesão à terapêutica e, conseqüentemente, melhoria da sua qualidade de vida.

Os fármacos mais frequentemente empregues em aerossolterapia são os broncodilatadores β_2 -agonistas, anticolinérgicos e os anti-inflamatórios esteroides (corticosteroides). [15]

Após a inalação de corticosteroides é aconselhada uma adequada higiene bucal (gargarejar com água e deitar fora), de modo a evitar a deglutição e absorção sistémica do fármaco, bem como reações locais.

Apesar da enorme diversidade de dispositivos, todos eles têm um objetivo comum: a produção de um aerossol. Por aerossol entende-se um conjunto de partículas sólidas ou líquidas, que pode permanecer disperso num gás, habitualmente o ar, formando uma nuvem (partículas líquidas) ou um pó (partículas sólidas) que é inalado. Assim, os dispositivos inalatórios simples utilizados para produção de aerossol dividem-se em três categorias. [13,14]

Inaladores Pressurizados Doseáveis ou pMDI (Pressurized Metered Dose Inhale)

É um dispositivo de pequenas dimensões, pressurizado e propelente, através de uma válvula de dose controlada que liberta uma combinação fixa de fármaco. A par disso, é de fácil transporte e possui múltiplas doses, estando o fármaco que veicula disponível em poucos segundos, podendo ser utilizado em qualquer local, nomeadamente em situações de exacerbação

do quadro clínico. Pode conter isoladamente ou em associação um broncodilatador e/ ou um anti-inflamatório esteroide. Este dispositivo exige uma boa coordenação “mão-pulmão”, isto é, a coordenação entre a ativação (que se efetua manualmente) com a inspiração, sendo esta uma das principais limitações da sua utilização na prática clínica, pelo que, para ultrapassar esta dificuldade, este deve ser associado a uma câmara expansora. [13,14,16]

O Anexo 1 apresenta de forma sucinta os diferentes tipos de pMDI e as suas principais características, subdividindo-as em vantagens e desvantagens. Além disso, neste anexo estão também descritas as etapas a seguir para executar a terapia inalatória com estes dispositivos.

Enquanto farmacêuticos, devemos fornecer algumas recomendações importantes ao utente para que este execute corretamente a terapia inalatória. Antes da primeira utilização é recomendável desperdiçar 1-4 *puffs* para o “ar ambiente” para garantir que o dispositivo vai libertar a dose adequada aquando da administração; se tiver sido prescrito mais de um *puff*, aguardar 30 segundos a 1 minuto para efetuar nova inalação e após inspiração lenta e profunda, realizar apneia de 10 segundos de modo a facilitar a deposição das partículas a nível intrabronquico. [13]

Alguns dispositivos têm indicador de doses, no entanto, outros apenas referem o número total de doses. A opção mais fiável é a contagem do número de doses pelo utilizador, o utente deve anotar o dia em que inicia a terapêutica e a data calculada de término, tendo em conta o número de administrações diárias. [13]

A higienização do inalador é preconizada pela limpeza do bucal com um pano húmido após cada utilização, lavagem semanal da embalagem plástica (atuador) e do protetor do bocal com água morna e um detergente suave, deixando secar bem. [13,16]

Não retirar a tampa, não agitar o inalador antes da inalação, não expirar antes da inalação, utilizar o inalador em posição inadequada, inalação lenta e superficial, não realizar pausa inspiratória e não aguardar o tempo recomendado entre inalações são os erros que o utente comete com mais frequência, mas que facilmente são evitáveis. [13,14]

Dispositivos de Pó Seco ou DPI (Dry Power Inhalers)

Os DPI são dispositivos discretos, facilmente transportáveis e ativados pela inspiração. [13,16]

A maioria dos DPI contém fármaco sob a forma micronizada, misturado com partículas de maior dimensão, os transportadores, como a lactose ou a glucose, que evitam a agregação, aumentam o fluxo e facilitam a dispersão. Existem dispositivos sem excipientes. [13,16]

Para que ocorra a desagregação do pó a inspiração deve ser profunda e a inalação rápida, forçada e constante, desde o início. Este fator é um dos mais importantes para que a terapêutica seja efetiva, pois uma inalação pouco vigorosa e lenta compromete a eficácia (pouca deposição no pulmão e maior na orofaringe). [13,16]

O Anexo 2 apresenta de forma sucinta os diferentes tipos de DPI, as respetivas especificações, assim como as vantagens e desvantagens que estes apresentam para o utente.

A perda do pó antes da inalação devido à posição do inalador após carregar a dose, não expirar antes da inalação (provoca uma inalação pouco profunda), expirar para o interior do dispositivo, peça bucal colocada incorretamente entre os lábios, o fluxo inspiratório ineficaz (o

fármaco não é depositado no local alvo, o pulmão distal) e não realizar a pausa inspiratória são os erros mais comuns cometidos pelo utente. [13]

É recomendável limpar o bocal do DPI após cada utilização com um pano seco ou um lenço de papel. Além disso, nunca deve ser utilizada água pois a humidade afeta a estabilidade do pó, comprometendo a desagregação das partículas, e, conseqüentemente, do fármaco. [16]

Inalador de Névoa Suave

O único disponível em Portugal é o Respimat®. [13]

Estes dispositivos partilham características de um pMDI e de um nebulizador. Apresenta a forma de um cilindro, constituído pelo bocal na parte superior e uma tampa móvel, mas fixa ao inalador. Na parte lateral dispõe de um indicador de dose, que funciona por código de cores (verde e vermelho). A solução para nebulização encontra-se armazenada no interior do cartucho, cada um contém 60 doses (60 *puffs*). [13,16]

As recomendações a fornecer ao utente, relativamente às etapas a seguir para executar corretamente a técnica inalatória com este dispositivo, estão descritas no Anexo 3.

Este dispositivo apresenta algumas vantagens relativamente aos demais: menor deposição orofaríngea e, conseqüentemente, um aumento da pulmonar; maior facilidade de coordenação; não é necessária agitação prévia à utilização; ausência de propelentes; inclui contador de doses; apresenta um baixo risco de contaminação e pode ser usado com câmara expansora. Como inconveniente, pode surgir alguma dificuldade em introduzir o cartucho corretamente. [13,16]

Os erros mais frequentes cometidos pelo utente são agitar o dispositivo, ausência de expiração prévia forçada, expirar na direção do inalador e inalar pelo nariz. [13,16]

Os dispositivos mencionados anteriormente diferem entre si pelo seu design, fármaco que disponibilizam, particularidades e especificidades na preparação, ativação da dose e tipo de inalação em função do dispositivo prescrito. Contudo, há três aspetos técnicos transversais a todos os dispositivos inalatórios e que têm um grande impacto na maximização da terapêutica:

1. A preparação do dispositivo (é fundamental preparar o dispositivo, sendo que, de acordo com o tipo de dispositivo, este aspeto varia);
2. A ativação do dispositivo para disponibilizar a dose do fármaco. A título de exemplo: em alguns é necessário rodar a base do dispositivo para ativar e disponibilizar a dose (ex: Turbohaler®); noutros é necessário pressionar um botão para ativar e disponibilizar a dose (ex: Genuair®) e ainda há dispositivos em que é necessário acionar uma alavanca para ativar e disponibilizar o fármaco (ex: Diskus®)
3. Técnica inalatória específica do dispositivo, “lenta e profunda” ou “rápida e vigorosa”. [13]

Atividade 2 – Testagem à COVID-19

Quando iniciei o meu estágio na Farmácia Central dos Carvalhos, os números de casos de Covid-19 estavam a escalar e havia uma grande procura por parte dos utentes para a realização de TRAg (Teste Rápido de Antígeno) quer fosse porque tinham estado em contacto com alguém que tinha testado positivo ou apenas por despiste, quando apresentavam algum sintoma característico da infeção vírica. Apercebendo-me da situação e dado que ainda me estava a

ambientar e a tentar captar a dinâmica da farmácia, decidi oferecer a minha ajuda na “secção COVID”, nomeadamente, na parte mais burocrática do processo dado que não estava habilitada a realizar o teste, colheita e análise.

Tendo em conta o volume de utentes que se deslocavam diariamente e a previsibilidade desse número aumentar uma vez que parte dos TRAg (até 4 por mês) eram nesta altura comparticipados pelo Estado e ficavam gratuitos para o utente, tive de aprender rapidamente a manusear o Sifarma para agilizar o processo de registo dos utentes, a introdução do resultado do teste TRAg, assim como a emissão do mesmo.

Sendo a segurança de toda a equipa prioritária, estávamos devidamente equipados tendo em conta a elevada transmissibilidade do vírus e à situação de risco (exposição) em que nos encontrávamos: bata descartável, luvas e máscara FFP2.

Quando os utentes chegavam à farmácia eram encaminhados para o local de testagem, no qual me encontravam, e onde eu dava as indicações necessárias para o preenchimento de dois documentos: (1) o documento com os dados pessoais (nome, data de nascimento, nº de utente) que permitia realizar o teste de forma gratuita – regime excecional de comparticipação e o (2) consentimento informado e declaração de compromisso. Enquanto os utentes aguardavam pela sua vez, eu introduzia os dados de cada um no Sifarma para depois ser mais rápida a introdução do resultado do teste. Após 15 minutos, tempo, em média, que se deve aguardar para emitir o resultado, o colega transmitia-me o resultado do teste, via Whatsapp, até mesmo por uma questão de privacidade e discrição. No sistema informático, eu selecionava a opção adequada (positivo, negativo ou inconclusivo) o que gerava o nº SINAVE (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica) que era único para cada teste efetuado (permite a rastreabilidade do mesmo) e que tinha de estar mencionado no documento (1). O resultado era diretamente enviado para as Autoridades de Saúde através do portal SINAVE e o utente podia receber um comprovativo do mesmo via e-mail ou em formato físico (papel) disponível em duas línguas, português e inglês, emitido pela própria farmácia.

Quando o utente aguardava pelo resultado no exterior da farmácia este era-lhe comunicado por nós e, caso fosse positivo, explicávamos a importância de se manter em isolamento e possíveis fármacos a que podia recorrer caso surgissem sintomas como febre (paracetamol 1000 mg de 8/8h), tosse produtiva (acetilcisteína, toma diária à noite) ou dor de garganta (ibuprofeno 400 mg de 8/8h, sempre após refeição). Sintomatologia mais grave como falta de ar ou febre alta prolongada deveria ser comunicada à linha SNS24 para ser supervisionada por um profissional de saúde e possível reencaminhamento hospitalar.

Além de me ter permitido evoluir enquanto profissional de saúde, aumentando a minha agilidade e capacidade de trabalho sob pressão; ao estar em contacto com os utentes e transmitindo-lhes a tranquilidade que necessitavam naquele momento, estes passaram a reconhecer a minha pessoa como parte integrante da equipa de profissionais de saúde da farmácia. Tal aproximação facilita o atendimento, visto que uma “cara conhecida” transmite confiança e, consequentemente, maior receptividade para ouvir e compreender o aconselhamento dado pelo farmacêutico.

Atividade 3 - Intervenção Farmacêutica

Inicialmente assisti a atendimentos dos colegas farmacêuticos pois observar é uma excelente forma de aprendizagem, nomeadamente para perceber as questões base que devem ser feitas tendo em conta os sintomas que o utente descreve. Nos inúmeros atendimentos que realizei tive depois a oportunidade de intervir e alertar o utente para alguns erros que estava a cometer, explicando-lhe o que estava a fazer erradamente e como deveria proceder para obter o efeito terapêutico pretendido.

Incontinência Urinária

A utente foi levantar a medicação que tinha numa receita e que já tomava habitualmente, o Ditropan®. O composto presente, a oxibutinina, é um fármaco com ação anticolinérgica indicado para o alívio das alterações urinárias causadas por contrações involuntárias da bexiga. A oxibutinina promove o relaxamento muscular da bexiga, inibindo a ação muscarínica da acetilcolina no músculo liso. O ativo da oxibutinina é o metabolito N-desetiloibutinina. Inibe competitivamente os recetores muscarínicos pós-ganglionares tipo 1, 2 e 3. As ações supracitadas levam ao aumento da capacidade de a bexiga reter urina, diminuindo a urgência e a frequência urinárias. [17,18]

No decorrer da conversa a senhora queixou-se de emissão involuntária de urina durante a noite sendo que, durante o dia, o fármaco acabava por fazer o efeito pretendido. No sentido de encontrar uma justificação para o facto de o efeito terapêutico não se verificar durante a noite, sendo que uma das indicações do fármaco é “alívio da incontinência noturna”, questionei-a sobre a posologia, ao que ela me respondeu que tomava dois comprimidos pela manhã.

De acordo com o Resumo Comum do Medicamento (RCM), a posologia habitual para um adulto é de 1 comprimido de 5 mg duas ou três vezes por dia. A posologia máxima recomendada é de 1 comprimido de 5 mg quatro vezes por dia. [17,18]

Tendo em conta o esquema posológico recomendável e a queixa da utente, aconselhei-a a fazer as tomas repartidas, ou seja, uma de manhã e uma à noite. Assim, o fármaco terá o efeito terapêutico pretendido durante a noite, reduzindo a micção involuntária e, desta forma, uma noite mais tranquila para a utente.[18]

Hemorroidas

Um utente dirigiu-se à farmácia para comprar Travacort® sem receita médica, alegando que o médico já tinha passado anteriormente para colocar na pele irritada.

Primeiramente, alertei para o facto de o Travacort® ser uma formulação que contém um corticosteroide, substância ativa que deve ser utilizada com prudência, apenas quando é estritamente necessária, daí ser sujeito a receita médica. Além disso, possivelmente, o problema cutâneo que gerou a prescrição médica deste creme já estaria tratado. Assim sendo, questionei o jovem sobre onde ela aplicava o produto e com que objetivo. O utente referiu “com as hemorroidas ele resulta bem!”.

O Travacort® é um medicamento antifúngico (antimicótico) e anti-inflamatório (corticosteroide) formulado sob a forma de creme, indicado no tratamento inicial ou temporário de

micoses cutâneas superficiais que sejam acompanhadas de intensas manifestações inflamatórias ou eczematosas, por exemplo, nas mãos, nas zonas interdigitais dos pés e nas regiões inguinal e genital. Tendo em conta a presença de um corticosteroide, a diflucortonola, é expectável que o processo inflamatório (edema) associado às hemorroidas reduza, dando uma sensação de conforto. No entanto, a presença de um antifúngico é desnecessária, sendo até prejudicial, uma vez que está a eliminar fungos pertencentes à flora genital e que nos são benéficos, ao nível do sistema imunitário. Além disso, favorece o desenvolvimento de resistências cruzadas aos antifúngicos.

As hemorroidas são bastante comuns. Tratam-se de veias normais presentes no canal anal e que participam na contenção das fezes. São classificadas em hemorroidas internas (localizadas no canal anal) e em hemorroidas externas (localizadas sob a pele, à volta do ânus e fora do canal anal). É uma doença bastante prevalente na população adulta, sendo rara na infância. [19]

As hemorroidas, geralmente, dão origem a sintomas e, nestas circunstâncias, falamos de doença hemorroidária. Por vezes, à volta do ânus, desenvolvem-se umas pregas de pele, moles e indolores: são chamadas mariscas hemorroidárias e são distintas das hemorroidas. [19,20]

A situação que mais vezes conduz à doença hemorroidária é a obstipação, uma vez que esta condição promove a dilatação das veias hemorroidárias, inflamação e consequentemente, formação de procidências em torno do ânus. Situações como a diarreia prolongada e outras que aumentem a pressão no interior do abdómen (gravidez, tosse crónica, fatores profissionais) também podem dar origem a esta condição. [19,20]

O tratamento depende da gravidade da situação. Os sintomas mais ligeiros podem ser aliviados mediante medidas dietéticas, como o aumento da ingestão de fibras (fruta, vegetais, pão, cereais) e de líquidos. É importante reduzir o esforço durante a evacuação de modo a diminuir a pressão sobre as hemorroidas e impedir que elas prolapsem. [19,20]

Os medicamentos analgésicos e, em particular, os anti-inflamatórios não esteroides estão indicados na presença de trombose hemorroidária, sobretudo quando existe edema associado. Uma grande variedade de tratamentos tópicos contendo anestésicos locais, corticoides e agentes vasoconstritores podem ser úteis no alívio sintomático do desconforto e da dor, não tendo qualquer ação sobre o prolapso e as rectorragias, sendo o seu uso prolongado desaconselhado. Agentes venoativos como os flavonoides, atuam aumentando o tónus e a resistência das veias. São indicados em caso de manifestações agudas da doença e por um curto período. [19,20]

Posto isto, sugeri que fosse ao médico para que ele pudesse avaliar e vigiar a evolução da situação clínica. De seguida, aconselhei um creme que considere indicado para aliviar as “queixas” que o utente apresentou, o Procto-Glyvenol®, um creme retal que contém um anestésico (lidocaína) que vai atuar localmente e reduzir a dor e o prurido e um agente com propriedades anti-inflamatórias, o tribenosido. Aplicar o creme 2 vezes por dia, de manhã e à noite, até os sintomas agudos diminuírem. Depois, reduzir a posologia aplicando o creme uma vez ao dia. [21]

PARTE 2 – PROJETOS DESENVOLVIDOS

Projeto I – Aplicações do dióxido de titânio (TiO_2): segurança e eficácia

1. Introdução

Num vasto grupo de nanopartículas utilizadas na escala industrial, as nanopartículas de dióxido de titânio – NPs de TiO_2 - são particularmente populares pois apresentam aplicabilidade em diversas áreas devido à sua ampla disponibilidade, biocompatibilidade, baixo custo e alta estabilidade química. [22]

Este foi uma das temáticas escolhidas com o objetivo de aprender mais sobre o tema, a aplicabilidade deste composto químico nas mais diversas áreas, desde a indústria alimentar aos cosméticos, assim como a sua segurança para o Homem e para o meio ambiente.

2. Formas do TiO_2

O titânio, o nono elemento mais comum na crosta terrestre, é um metal de transição comumente encontrado em plantas e animais. Além disso, interage naturalmente com o oxigênio para formar óxidos de titânio que podem ser encontrados em minerais, areias e solos. O dióxido de titânio (TiO_2) é um pó branco extraído a partir de minerais de ocorrência natural. [22]

Apesar de este metal ocorrer naturalmente na Natureza, as suas reservas naturais não são suficientes para atender a demanda mundial. Esta molécula é produzida através de dois métodos de forma a obter produtos finais para fins distintos. A forma primária, que corresponde a 98% da produção total, é o dióxido de titânio de grau de pigmento. A forma pigmentar, também chamada de branco de titânio ou CI 77891 faz uso das excelentes propriedades de dispersão de luz do TiO_2 em aplicações que exigem opacidade e maior intensidade do brilho. A outra forma na qual o TiO_2 é produzido é como um produto ultrafino (nanopartícula). Esta é selecionada quando são necessárias propriedades como a transparência ou a capacidade de absorção da radiação ultravioleta. [22,23]

3. Estrutura química

A estrutura do TiO_2 é constituída por íons de Ti^{4+} no centro de um octaedro formado por seis íons O^{2-} . As formas de cristalização mais conhecidas do dióxido de titânio são as fases anatase, rutilo e broquita (**Figura 4**). Cada átomo de oxigênio tem três titânios vizinhos, pertencendo a três octaedros diferentes. [22,23]

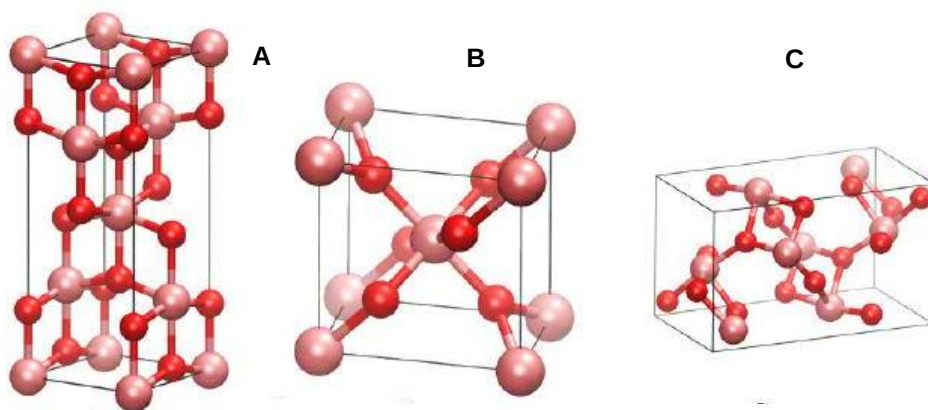


Fig. 4 – Estrutura do TiO_2 nas fases Rutilo (A), Anatase (B) e Broquita (C) [23]

As estruturas do rutilo e da anatase diferem entre si pela distorção nos octaedros formados pelos átomos de oxigênio. Ambas possuem simetria tetragonal, no entanto, a célula unitária da anatase contém quatro *clusters* de TiO_6 com maiores espaços entre os octaedros, enquanto no rutilo existem dois *clusters* por célula unitária. Posto isto, a estrutura da anatase é mais alongada e possui maior volume que a célula unitária do rutilo, a qual é mais densa e compacta. O rutilo possui a forma termodinamicamente mais estável a altas temperaturas e mais comumente encontrada na natureza. As outras fases referidas são obtidas a temperaturas mais baixas, sendo que para a formação da bruquita são necessárias condições específicas de pressão. A fase anatase é a mais estável na escala nanométrica. [22,23]

Aplicações

O dióxido de titânio na forma pigmentar é usado numa variedade de aplicações que exigem alta opacidade e brilho como tintas e revestimentos, plásticos e papel. Na verdade, a maioria das superfícies e itens que são brancos, e até mesmo tons mais escuros, contém dióxido de titânio.

- Cosméticos - ajuda a mascarar manchas, assim como a clarear a pele. Além disso, permite o uso de revestimentos mais finos em produtos de maquiagem.
- Materiais e ingredientes de contato com alimentos e produtos farmacêuticos - opacidade à luz visível e ultravioleta (UV) oferecida pelo TiO_2 protege alimentos, bebidas, suplementos e produtos farmacêuticos da degradação prematura, aumentando a longevidade do produto. Classes específicas de TiO_2 na forma pigmentar com elevado grau pureza podem ser usadas em comprimidos, revestimentos de cápsulas, assim como agente decorativo em alguns setores alimentícios. [22,23]

As NPs de TiO_2 são mais comumente utilizadas nos seguintes produtos:

- Proteção solar - NPs de TiO_2 tornam-se transparentes e incolores à radiação visível enquanto apresentam uma elevada eficiência de absorção de radiação UV, permitindo uma barreira transparente capaz de proteger a pele da radiação nociva emitida pelo sol. De acordo com a *Skin Cancer Foundation*, a aplicação destas NP em proteção solar pode ajudar a prevenir a ocorrência de cancro da pele. [22,23]
- Catalisadores - NPs de TiO_2 como material de suporte. Aplicado na indústria automóvel para neutralizar emissões de gases nocivos e em centrais elétricas para remover óxidos nitrosos.

4. Segurança no setor alimentar

O dióxido de titânio enquanto aditivo alimentar, tem o código E 171 e contém até 50% das partículas na faixa nano (ou seja, menor que 100 nanómetros), sendo inevitável a exposição de seres humanos às NPs de TiO_2 . O possível risco à saúde após o consumo de alimentos contendo nanopartículas tem sido pouco explorado, mas supõe-se que a sua toxicidade depende do seu tamanho, morfologia, taxa de migração e quantidade consumida. [24]

Este aditivo alimentar é utilizado há mais de 50 anos e sempre foi considerado seguro face às evidências científicas. De acordo com a EFSA (*European Food Safety Authority*), as principais categorias de alimentos que contribuem para a exposição alimentar de E171 nos bebés, crianças pequenas e adolescentes são os produtos de padaria fina, sopas, caldos e molhos, e nos adultos

e idosos são as sopas, caldos, molhos, frutos de casca rija processados, saladas e pastas para barrar para sanduíches. [25]

Na sequência de um pedido da Comissão Europeia em março de 2020, a EFSA atualizou a sua avaliação de segurança do aditivo alimentar dióxido de titânio (E 171), na qual reviu as conclusões da avaliação anterior publicada em 2016, que destacou a necessidade de mais investigação para preencher as lacunas de dados.[25]

A EFSA publicou um parecer recentemente, em maio de 2021, no qual concluiu, com base nas evidências disponíveis, que o dióxido de titânio (E171) já não pode ser considerado seguro quando usado como aditivo alimentar.

Embora os dados científicos sobre a segurança do dióxido de titânio (E171) não sejam conclusivos, a EFSA considerou que existiam motivos suficientes para que o TiO_2 deixe de ser utilizado nos alimentos como aditivo alimentar. Bancos de dados científicos confirmaram que NPs de TiO_2 podem induzir inflamação devido ao stress oxidativo. Também podem apresentar efeito genotóxico levando, entre outros, a apoptose ou instabilidade cromossômica. Vários estudos revelaram que, após inalação ou exposição oral, as NPs acumulam-se, entre outros locais, nos pulmões, trato gastrointestinal, fígado, coração, baço, rins e músculo cardíaco. Além disso, num estudo realizado em camundongos e ratos concluiu-se que estas partículas perturbam a homeostasia da glicose e dos lipídios. [24,25]

Uma vez que E171 é largamente utilizado nos alimentos em toda a União Europeia (UE), é necessária uma abordagem à escala europeia para definir os próximos passos na proteção da saúde dos consumidores. Os Estados-Membros reuniram com a Comissão Europeia a maio de 2021, tendo sido discutida a retirada da autorização do dióxido de titânio (E171) como aditivo alimentar. [25]

A Comissão Europeia decidiu banir o dióxido de titânio (E171) como aditivo alimentar na UE, começando com um período de eliminação gradual de seis meses a partir de 7 de fevereiro de 2022 até 7 de agosto de 2022, após o qual uma proibição total se aplica. [26]

5. Radiação UV

A radiação UV abrange uma gama de comprimentos de onda, desde 280 nm a 400 nm. Os comprimentos de onda mais curtos e energéticos de 280 a 320 nm são chamados de UV-B, enquanto os comprimentos de onda mais longos e menos energéticos são chamados de UV-A. Todos os raios UV são energéticos o suficiente para quebrar ligações químicas estabelecidas entre moléculas, o que significa que podem danificar a estrutura do DNA e desencadear um processo mutagénico (**Figura 5**). Os raios UV-B são absorvidos principalmente por moléculas próximas da superfície da pele e causam os danos que associamos a uma queimadura solar, enquanto os raios UV-A apresentam uma maior capacidade de penetração e são principais responsáveis pelo envelhecimento da pele. Para uma proteção solar adequada, os raios UV-A e UV-B devem ser bloqueados. Os protetores solares geralmente contêm moléculas orgânicas que filtram os raios UV-B. Esses compostos, como o octilmetoxicinamato, absorvem a radiação UV-B e reemitem a energia na forma de luz infravermelha inofensiva, essencialmente calor. Existem também compostos, avobenzona por exemplo, que absorvem UV-A. [27]

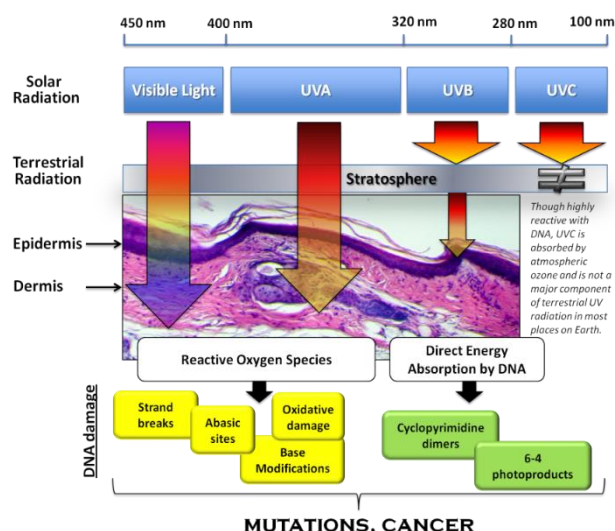


Fig. 5 – Espectro UV/Vis, capacidade de penetração cutânea e efeitos sobre o DNA. [28]

O dióxido de titânio é um filtro de radiação UV inorgânico, tal como o óxido de zinco. Em relação ao mecanismo de ação, pensa-se que é através da reflexão/espalhamento dos fotões incidentes, protegendo a pele da radiação nociva. No entanto, publicações anteriores sugeriram que a ação primária da proteção contra a radiação UV conferida por estes filtros solares é através da absorção e não reflexão. O objetivo do estudo em análise foi quantificar as contribuições de cada um desses modos de ação para a proteção fornecida pelos filtros solares UV inorgânicos, cujos resultados obtidos estão descritos na **Figura 6**. [29]

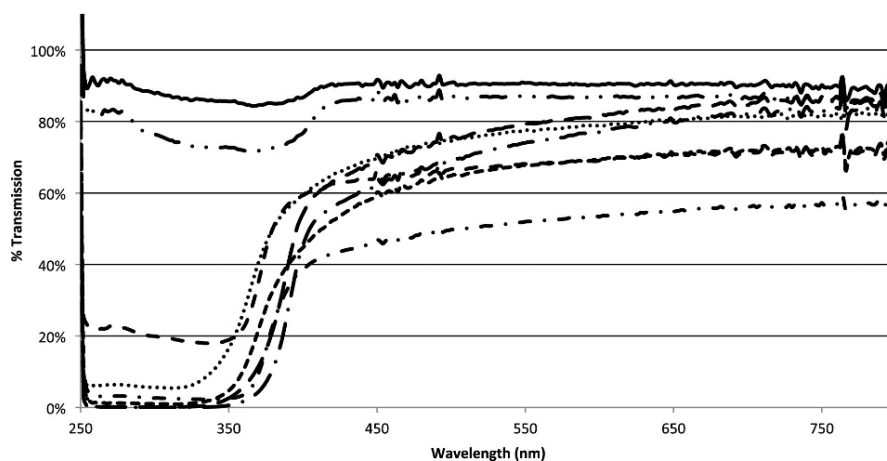


Fig. 6 – Absorbance of titanium dioxide samples in thin film on PMMA plates as measured at the sample port.

● ● ● ● ● Anatase TiO_2 < 25 nm at 10%, — — — anatase TiO_2 < 25 nm at 20%,
 — — — anatase TiO_2 45 nm at 10%, ● anatase TiO_2 45 nm at 20%,
 — (solid) rutile TiO_2 50 μm at 10%, ● ● rutile TiO_2 50 μm at 20%,
 — — — rutile TiO_2 15 nm at 10%, ● rutile TiO_2 15 nm at 20%. All titanium dioxide samples show little transmission below 350 nm range except for the large particle size Rutile TiO_2 samples. [29]

As amostras de dióxido de titânio rutilo de maior dimensão (50 μm) apresentam menor eficiência no bloqueio da radiação UV e maior transmissibilidade na faixa visível. As NPs de TiO_2 aplicadas em protetores solares foram otimizadas ao longo dos anos para fornecer absorção máxima de radiação UV por unidade de material, aumentando a área transversal de absorção dos

cristais de TiO_2 , diminuindo o tamanho das partículas. Este estudo demonstrou a diferença de comportamento entre o tamanho pigmentar e as amostras de tamanho "nano". O segundo propósito para a micronização das partículas de TiO_2 é minimizar a reflexão e a função de dispersão na gama de radiação visível que, de outra forma, as faria parecer pigmentadas ou brancas na pele, conferindo ao produto cosmético uma baixa cosmetividade, o que normalmente não agrada o consumidor. [29]

A faixa média de reflexão para óxido de zinco e dióxido de titânio em toda a gama UV foi de apenas 4-5% (menos de Fator Proteção Solar 2), proporcionando proteção UV mínima através desse mecanismo. A restante proteção UV é fornecida pela absorvência mediada pelo gap de banda do semiconductor dos fotões emitidos pela radiação UV. Em comprimentos de onda acima dos níveis de energia de absorção do gap de banda do semiconductor (nos comprimentos de onda longos UV-A e da radiação visível), as NPs de TiO_2 comportam-se, predominantemente, como refletoras de radiação (até 60% de reflexão) e não absorventes. [29]

6. Fotocatalise

O processo fotocatalítico mediado pelas NPs de TiO_2 inicia com a absorção de radiação eletromagnética, que excita um eletrão desde a banda de valência até à banda de condução, deixando um "lugar livre" na banda de valência (**Figura 7**). Neste processo, a radiação UV é utilizada por energia do fotão igual ou superior à energia do intervalo da banda TiO_2 ($h\nu \geq 3,20 \text{ eV}$ em $\lambda \leq 380 \text{ nm}$); pares de eletrões são gerados. O eletrão carregado negativamente move-se da banda de valência (VB) para a banda de condução (CB), deixando para trás "o seu lugar" com carga positiva. Essa transição eletrónica gera o par eletrão (e^-) / buraco (h^+) que participa em reações redox com espécies que são adsorvidas na superfície do TiO_2 , tais como água, iões de hidróxido (OH^-) e compostos orgânicos. [22,23]

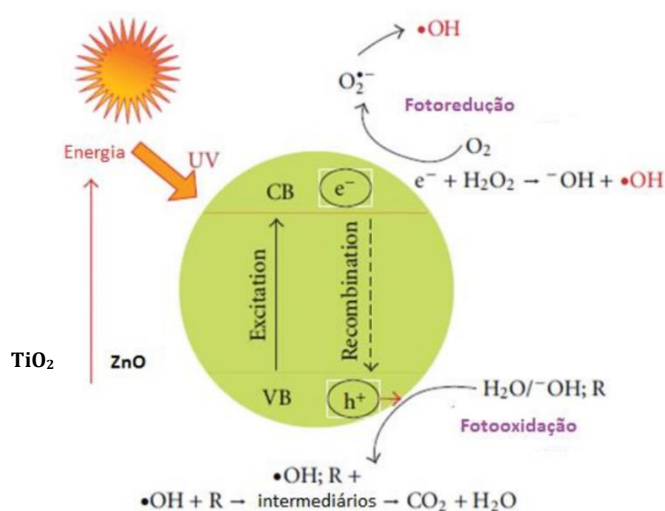


Fig. 7 – Processo de fotocatalise. [30]

7. Segurança como filtro UV

Os produtos cosméticos constituem uma importante parcela dos produtos comercializados na Farmácia Central dos Carvalhos. Além disso, tendo em conta a altura do ano, Verão, em que a procura por produtos com proteção solar aumenta consideravelmente e sendo o TiO_2 capaz de

conferir proteção contra a radiação UV, decidi rever os dados de segurança relativos à NP de TiO₂ em produtos cosméticos com proteção contra os raios UV, com base nos dados disponíveis nos pareceres do SCCS (Comité Científico da Segurança do Consumido) e nos dados disponíveis na literatura científica. [31]

Os protetores solares são emulsões de água e óleo que contêm filtros capazes de proteger contra os efeitos nocivos da radiação UV. O uso generalizado de produtos cosméticos à base de filtros UV constituídos por nanopartículas aumentou as preocupações quanto à sua segurança e compatibilidade com a saúde humana e o meio ambiente. [31]

O TiO₂ como filtro UV foi utilizado na forma de micropartícula nos primeiros protetores solares comercializados, mas formulado como tal, era de difícil aplicação e deixava a pele com um tom esbranquiçado (baixa cosmetividade). A introdução na década de 1980 de partículas incolores e ultrafinas de TiO₂ cujo tamanho rondava 1-150 nm, reduziu essas características desfavoráveis, mantendo a capacidade fotoprotetora contra a radiação UVA e UVB. O TiO₂ em nanopartícula é agora a única forma usada como filtro UV. [31]

Embora NP de TiO₂ tenha demonstrado a sua eficácia como filtro UV na prevenção de cânceros de pele e queimaduras solares, têm surgido algumas preocupações sobre a sua segurança. O TiO₂ é fotorreativo (fotocatalise acima referida) o que resulta num aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) que são conhecidas por estarem envolvidas na origem de danos celulares. Esse problema foi solucionado pela aplicação de revestimento em NPs como alumínio ou sílica. Além disso, o revestimento melhora a dispersão e sua compatibilidade com outros compostos. Tendo em conta as vantagens que o revestimento confere, as NPs de TiO₂ são aplicadas em produtos cosméticos na forma revestida. [31]

Uma segunda preocupação importante foi que, considerando a sua dimensão na gama de NP, é expectável que tenha a capacidade de penetrar barreiras cutâneas, respiratórias ou gastrointestinais, disseminar-se no organismo e constituir um risco para o consumidor. O primeiro parecer científico sobre a segurança do TiO₂ como filtro UV até um máximo de 25% em produtos cosméticos foi adotado em 2000 pelo SCCNFP (*Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products*). No entanto, como este parecer não incluía a questão da dimensão das partículas, o SCCS analisou a segurança das NPs de TiO₂, tendo em conta as condições normais da pele e o possível impacto dos efeitos mecânicos na penetração cutânea. O SCCS concluiu em 2014 que "com base nas provas científicas atualmente disponíveis que demonstram uma falta generalizada de absorção dérmica de NPs de TiO₂", a sua utilização numa concentração até 25% como filtro UV em protetores solares poderia ser considerada "como não apresentando qualquer risco de efeitos adversos nos seres humanos após aplicação em pele saudável, intacta ou queimada pelo sol". [31]

Embora os protetores solares e outros cosméticos que conferem proteção contra os raios UV sejam utilizados através da aplicação na pele, podem estar disponíveis produtos sob a forma de spray onde os pulmões do consumidor estão mais expostos a NP de TiO₂ por inalação. Como o parecer do SCCS tratava apenas de aplicações dérmicas de nano TiO₂, o SCCS publicou um outro parecer não recomendando a utilização de nano TiO₂ em aplicações em spray, uma vez que

poderiam levar à exposição pulmonar. Na sequência deste parecer, o Regulamento Cosmético da UE autorizou a aplicação de NPs de TiO_2 como filtro UV, exceto em sprays. [31]

A Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC) classificou o TiO_2 , sob a forma de pigmento, como um possível carcinogénico para os humanos (Grupo 2B) quando inalado, tendo por base estudos experimentais realizados em animais. Por último, como alguns fabricantes também podem produzir bálsamos protetores com NPs de TiO_2 e que acidentalmente podem ser ingeridos, os efeitos potencialmente nocivos da utilização em cosméticos também devem ser considerados no contexto da ingestão oral. [31]

A superfície de NPs de TiO_2 pode ser modificada por óxidos metálicos inorgânicos (por exemplo, alumínio) e moléculas orgânicas (por exemplo, polióis e dimeticone) dependendo da sua utilização futura. Vários tipos de nanopartículas podem ser produzidos com diferentes características físico-químicas, tais como a estrutura cristalina (ou seja, fases anatase e rutilo), forma (nanotubos, nanofios e nanosfera), tamanho das partículas, área superficial e modificação da superfície (por exemplo, tratamento de superfície ou revestimento). Dependendo destas características, cada tipo terá o seu próprio perfil de toxicidade. [31]

As formas de NPs de TiO_2 utilizadas nos protetores solares são, na sua maioria, a estrutura cristalina rutilo ou uma combinação rutilo/anatase, raramente apenas a estrutura anatase. É de salientar que foram efetuados vários estudos toxicológicos de AEROXIDE® TiO_2 P25, NPs de TiO_2 < 25 nm sob a sua forma anatase (80-90%), como objeto de investigação e avaliação de segurança. No entanto, o P25 é geralmente utilizado para fins industriais e não em cosméticos. Além disso, o P25 NPs de TiO_2 não é revestido, enquanto as NPs de TiO_2 aplicadas em protetores solares apresentam modificações superficiais como o revestimento para reduzir a fotorreatividade e consiste essencialmente no tipo rutilo, menos fotoativo. [23,31]

Absorção cutânea em pele íntegra

Mais de 20 estudos sobre a penetração dérmica de NPs de TiO_2 na pele saudável, realizados *in vitro*, *ex vivo* ou em animais ou em humanos, foram analisados em pormenor pelo SCCS em 2013-2014. Estes estudos refletiram a "vida real" através da utilização de formulações de proteção solar que continham TiO_2 . De acordo com a maioria deles, as NP de TiO_2 geralmente permanecem na pele após a aplicação de uma fórmula de proteção solar; apenas uma pequena proporção das nanopartículas tem capacidade de alcançar o estrato córneo, sendo que não atingem as células viáveis da epiderme ou derme. [31]

Num outro estudo foram avaliados os efeitos de filtros UV à base NPs de TiO_2 com três diferentes revestimentos de superfície no desenvolvimento e imunidade do ouriço-do-mar, *Paracentrotus lividus*. Uma ampla faixa de concentrações de NPs foi analisada, correspondendo a diferentes níveis de diluição a partir da dispersão cosmética original. Variações no revestimento da superfície, concentração, forma de partícula e meio pré-dispersante (ou seja, água ou óleo) influenciaram o desenvolvimento embrionário sem produzir um prejuízo relevante no desenvolvimento. As anormalidades embrionárias mais comuns estavam associadas ao desenvolvimento esquelético e à presença de algumas células, presumivelmente envolvidas na captação de partículas. Células imunológicas adultas de *P. lividus* expostas a filtros à base de NPs

TiO₂ revestidos com sílica apresentaram uma ampla plasticidade metabólica na biossíntese de metabólitos que medeiam inflamação, fagocitose e resposta antioxidante. Os resultados apresentados aqui destacam a biossegurança dos filtros UV baseados em TiO₂ NP em relação ao ouriço-do-mar e a importância de desenvolver protetores solares mais seguros por design. [32]

Absorção cutânea em pele lesada/comprometida

Cinco estudos realizados em ratos (N=1), suínos (N=2) ou humanos (N=2) analisados em detalhe pelo SCCS demonstraram que NPs de TiO₂ presentes numa formulação de protetor solar não penetravam a pele comprometida, fragilizada, queimada pelo sol (simulada com radiações UVB) ou psoriática. Mesmo que penetre em áreas mais profundas do estrato córneo da pele psoriática em relação à pele saudável, não é capaz de atingir células vivas. [31]

Num dos estudos efetuados pela SCCS, realizado *in vivo*, em humanos, NPs de TiO₂ foram detetadas em células viáveis da epiderme, além do estrato córneo, na pele queimada, tendo sido a exposição solar simulada com radiações UVB. Ressaltar que não houve atingimento da corrente sanguínea quer em pele íntegra, quer em pele fragilizada. Tendo em conta que apenas foi testado um tipo de protetor solar em dois voluntários, os resultados obtidos devem ser avaliados com cautela. [31]

Concluindo, praticamente todos os estudos *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*, realizados em humanos ou animais, demonstraram que a penetração cutânea de NPs de TiO₂ é limitada ao estrato córneo, confirmando a sua segurança como filtro UV em protetores solares. [31]

Exposição oral

Como os ingredientes presentes nos hidratantes labiais com Fator De Proteção Solar (FPS) podem ser ingeridos acidentalmente, é necessário considerar a possibilidade de as nanopartículas penetrarem a mucosa oral e gastrointestinal. [31]

Recorrendo a um modelo *ex vivo* da mucosa oral de um porco, as NPs de TiO₂ conseguiram alcançar rapidamente a barreira mucosa, penetraram o epitélio oral e perturbaram a homeostasia das células da cavidade oral. Estudos realizados *in vivo* em ratos demonstraram que a administração oral de NPs implica uma reduzida ou até mesmo nula absorção ao nível do trato gastrointestinal. [31]

Em humanos, um simulador 3D da mucosa oral humana foi utilizado para estudar e avaliar a capacidade de penetração das nanopartículas *in vitro*. O RNHBM (*reconstructed normal human buccal mucosa*) foi gerado a partir de queratinócitos primários orais humanos e fibroblastos isolados da mucosa bucal de pacientes saudáveis (n = 6). Após 10 dias, os tecidos reconstruídos foram expostos a concentrações clinicamente relevantes de NPs de TiO₂ rutilo esférico ou fusiforme em suspensão por curtos (20 min) e mais longos (24 h) períodos. [33]

A microscopia de imagem de alta resolução (*Ultrahigh resolution imaging* - URI), CytoViva™, foi a tecnologia selecionada para avaliar a quantidade e a profundidade da penetração de NPs em tecidos organotípicos

A localização de NPs no epitélio foi semelhante para ambos os tipos e todas as concentrações no ponto inicial (20 min) (P > 0.05). Após 24 h, foram observadas diferenças dependentes da concentração. Assim, NPs de TiO₂ esférico apresentou a localização mais

profunda na concentração de 5 mg/L, e isso foi significativamente mais profundo do que em 20 e 2000 mg/L ($P = 0,006$ e $P = 0,023$, respetivamente). A mesma tendência foi observada para NPs fusiformes, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (**Figura 8**). [33]

Embora aglomerados de menor dimensão tenham sido associados a partículas fusiformes, eles localizaram-se mais superficialmente no epitélio em relação ao esférico. Achados semelhantes foram obtidos por outros grupos de pesquisa que relataram que as partículas fusiformes eram menos absorvidas pelas células em comparação com as esféricas da mesma estrutura cristalina. Suspeita-se que a menor absorção de partículas fusiformes esteja associada à sua conformação, pois a membrana celular demora mais tempo a “envolver” as partículas alongadas. A forma desempenha um papel importante e limitante na aglomeração de NPs de TiO_2 em meios biológicos, bem como na resposta tecidual e celular. [33]

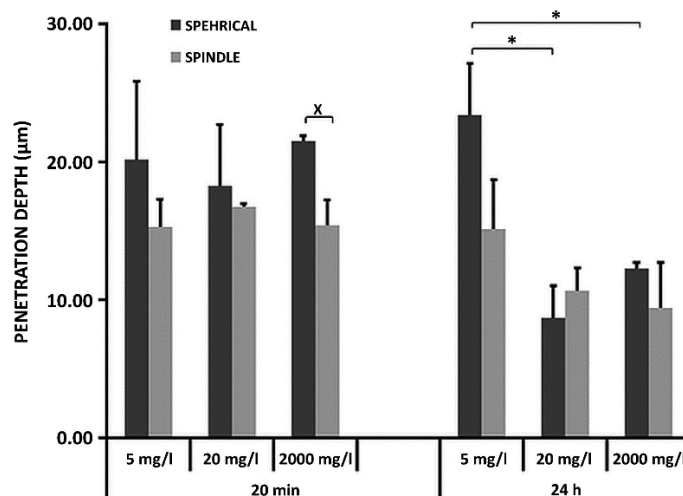


Fig. 8 - Localização (profundidade de penetração) das NPs esféricas e fusiforme no epitélio do RNHBM após 20 min e 24 h de exposição. [33]

A diferença estatística significativa na profundidade de penetração entre as concentrações de NPs de TiO_2 esférico é marcada por estrelas (*).

A diferença estatística significativa na profundidade de penetração entre as duas formas de NPs de TiO_2 é marcada por cruz (*). [33]

Verificou-se a presença de NPs de TiO_2 no epitélio do RNHBM em ambos os tempos de exposição, no entanto, em relação ao tempo de exposição 24h verificou-se uma penetração forma e dose dependentes (**Figura 8**). [33]

As NPs de TiO_2 são os objetos brancos/azulados brilhantes devido ao seu alto índice de refração e foram observados tanto sobre como no interior do epitélio. Aglomerados maiores foram observados sobre a camada epitelial em concentrações mais elevadas de NPs. Na concentração mais elevada, um cinturão brilhante quase contínuo de aglomerados NPs cobriu o epitélio. O epitélio exposto apresentou descamação aumentada, mas espessura preservada (**Figura 9**). Além disso, a arquitetura do tecido e a microanatomia não foram alteradas pela exposição às NPs. [33]

Os dados atualmente disponíveis confirmam que ocorre penetração de NPs de TiO_2 através de modelos *in vitro/ex vivo* da mucosa oral. Relativamente à absorção, esta revelou-se insignificante, sendo que quando se verifica é essencialmente no trato gastrointestinal após exposição oral *in vivo*, quer seja em ratos ou em humanos.

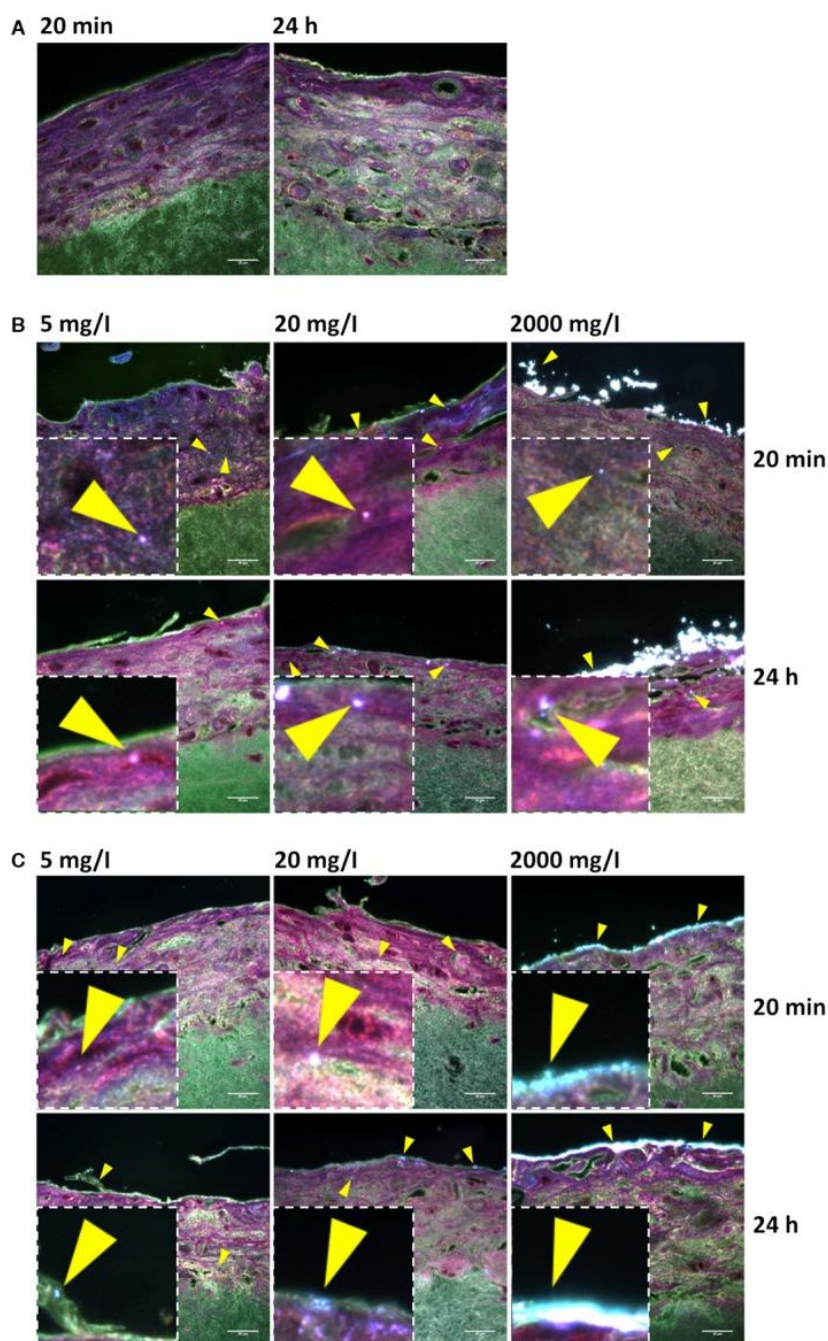


Fig. 9 - Imagens URI representativas (CytoViva) de tecidos organotípicos 3D não expostos (A) e expostos a NPs de TiO₂ (B, C) por 20 min e 24 h.

Os aglomerados de nanopartículas foram identificados como pontos brilhantes brancos/azuis, conforme indicado pelas pontas das setas. Controlo (A), nano-TiO₂ esférico (B), nano-TiO₂ fusiforme (C). As inserções mostram o zoom das regiões de interesse, onde os pontos brilhantes brancos/azuis estavam predominantemente presentes. Barra de escala: 20 µm. [33]

8. Conclusão

Para finalizar este tema, concluo que o TiO₂ quer na forma pigmentar ou na forma de nanopartícula apresenta uma ampla aplicabilidade e das quais não tinha conhecimento, nomeadamente no contexto alimentar assim como em produtos com os quais o farmacêutico contacta diariamente: nos próprios medicamentos e em produtos cosméticos com ou sem proteção solar.

Recentemente, a sua utilização como aditivo alimentar foi revogada tendo em conta a possível absorção ao nível gastrointestinal, alcance da corrente sanguínea e consequente efeito genotóxico sobre as células.

Já a utilização de NPs de TiO_2 como filtro UV tem sido alvo de vários estudos cujos resultados suportam e comprovam a sua segurança e eficácia. Ainda assim, é necessário continuar a investigação na área das nanopartículas, até mesmo para avaliar consequências do seu uso prolongado/continuado a longo prazo quer no organismo, quer no próprio ambiente.

Projeto II – Nexgard Spectra®

1. Introdução

Na altura do verão, há aumento da procura por produtos antiparasitários, nomeadamente para os animais domésticos, com os quais o Homem mantém um contato mais próximo, como o cão ou o gato. Um antiparasitário que atue tanto a nível interno, contra parasitas intestinais, como a nível externo, ação sobre pulgas, carraças e ácaros, de administração oral corresponde ao produto “ideal”, com as características que o cliente procura. Os antiparasitários de administração tópica, como as pipetas, têm um odor forte e característico, pelo que, na atualidade, tendo em conta as alternativas disponíveis, acabam por não ser o produto preferencial.

Tendo em conta as necessidades do cliente e as opções que tínhamos disponíveis na farmácia, a equipa debruçou-se sobre o tema e fizemos uma pesquisa sobre os produtos antiparasitários veterinários disponíveis no mercado, com ação dupla, até que descobrimos o Nexgard Spectra®. Até ao momento, só se encontra disponível para cães.

O Nexgard Spectra® encontra-se disponível na forma de comprimidos mastigáveis com sabor a carne, altamente palatável, em cinco dosagens para utilização em cães de pesos diferentes (**Figura 10**). O medicamento só pode ser obtido mediante receita médico-veterinária. É necessário utilizar os comprimidos de dosagem adequada, de acordo com o peso do cão. [34]



Fig. 10 - Nexgard Spectra®, as 5 dosagens disponíveis. [35]

É um medicamento veterinário utilizado no tratamento de infestações por pulgas e carraças, bem como sarna demodécica e sarna sarcótica (causadas por dois tipos diferentes de ácaros) nos cães, quando é também necessária a prevenção de dirofilariose (causada por um verme que infeta o coração e os vasos sanguíneos e é transmitido por mosquitos), angiostrongilose (verme ocular) e/ou o tratamento contra vermes intestinais (ancilostomídeos, ascarídeos e tricurídeos). [30]

As substâncias ativas presentes neste antiparasitário oral, afoxolaner e milbemecina oxima, atuam interferindo na transmissão de sinais entre as células nervosas (neurotransmissão) dos sistemas nervosos dos parasitas, levando à sua paralisia e morte. [34,36]

2. Substâncias ativas

Afoxolaner

O afoxolaner funciona como ectoparasiticida. É um sólido branco a esbranquiçado pertencente à classe das isoxazolinas, caracterizado por um bom perfil de segurança e eficácia contra pulgas, carraças e ácaros em cães após uma única administração oral. Dados de ensaios de alimentação por membrana *in vitro* e estudos farmacocinéticos *in vivo* em cães estabeleceram uma concentração sanguínea de afoxolaner de 0,1–0,2 µg/ml para ser eficaz contra pulgas

(*Ctenocephalides felis*) e carraças (*Dermacentor variabilis*). Os perfis farmacocinéticos em cães após administração de uma dose oral de 2,5 mg/kg demonstraram concentrações plasmáticas de afoxolaner uniformes e previsíveis, acima dos níveis limiares necessários para eficácia por aproximadamente um mês. [34,36,37]

Os estudos acerca do mecanismo de ação demonstraram que mata os parasitas, causando uma estimulação excessiva do sistema nervoso. Bloqueia o movimento normal de íons cloreto (Cl⁻) dentro e fora das células nervosas, especialmente aqueles associados ao ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório encontrado no sistema nervoso central (SNC), assim como nas sinapses neuromusculares. A hiperexcitação prolongada induzida por afoxolaner resulta numa atividade descontrolada do SNC e morte de insetos e ácaros. Embora o modo de ação seja demonstrado em recetores de insetos, dados *in vitro* e *in vivo* demonstram que o afoxolaner não tem interação significativa com o recetor GABA de mamífero. [34,36,37]

Num artigo científico que revê e analisa os diferentes estudos que suportam a eficácia do afoxolaner, no estudo 7 (estudos de injeção de oócitos e alterações na voltagem), verificou-se que a perfusão de afoxolaner produziu uma inibição dependente da dose na resposta de GABA com um valor de IC₅₀ de 3.7 nM, como mostrado na **Figura 11**. Em *Drosophila*, a resistência aos inseticidas ciclodienos está associada a uma única substituição do aminoácido serina por alanina no resíduo 302 do gene *rdl*. Oócitos de *Xenopus* (género de rãs) expressando A302SRDL foram expostos ao afoxolaner a 0.1, 1 e 10 nM para comparar a potência em relação à observada com wtRDL. Conforme demonstrado na **Figura 12**, não houve diferença estatisticamente significativa observada entre wtRDL e A302SRDL em nenhuma das concentrações, sugerindo que nenhuma resistência cruzada seria expectável entre isoxazolinas e ciclodienos. [37]

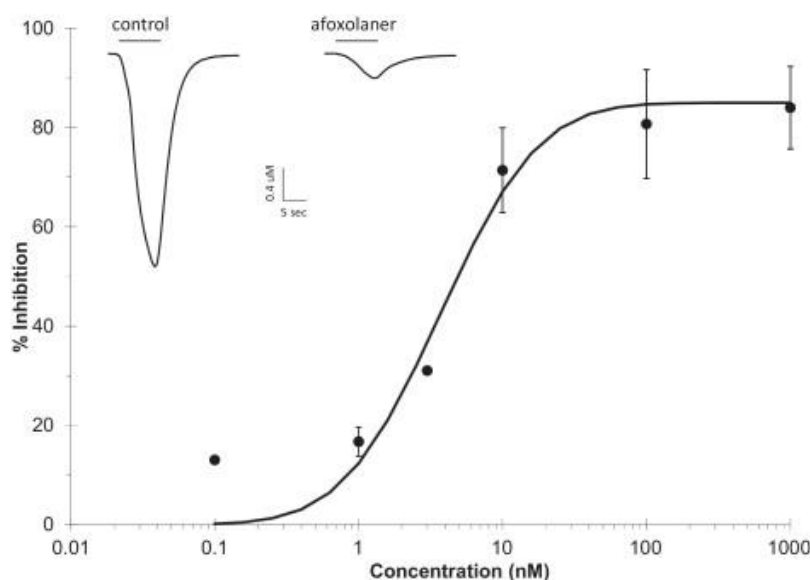


Fig. 11 - Efeito inibitório do afoxolaner em canais de Cl⁻ wtRdl controlados por GABA [37]

Além disso, apresenta uma potência comparável entre os canais *wild type* e os canais que possuem a mutação A302S (resistência a dieldrina - inseticida sintético do grupo dos organoclorados).

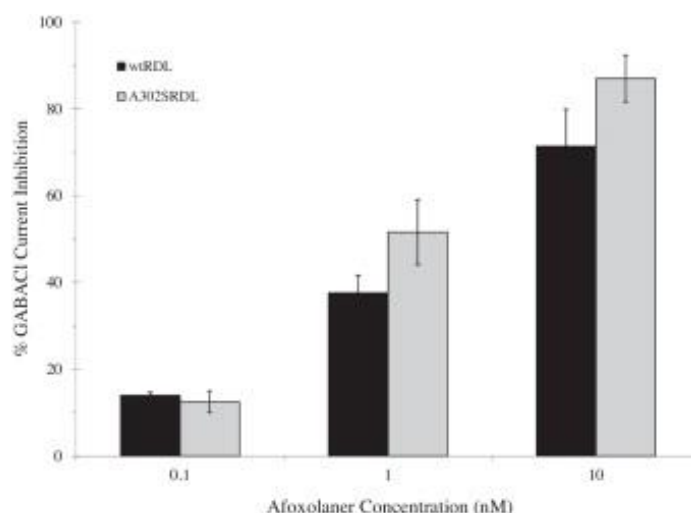


Fig. 12 - Efeito inibitório do afoxolaner, em correntes de Cl^- controladas por GABA registadas de oócitos de *Xenopus* expressando receptores wtRdl ou A302SRdl (resistentes) [37]

A ausência de resistência cruzada ao ciclodieno pelo afoxolaner foi confirmada em estudos comparativos (estudo 8) de toxicidade de *Drosophila* (**Figura 13**), e conclui-se que o afoxolaner bloqueou os canais de Cl^- dependentes do GABA através de um local distinto dos ciclodienos. [37]

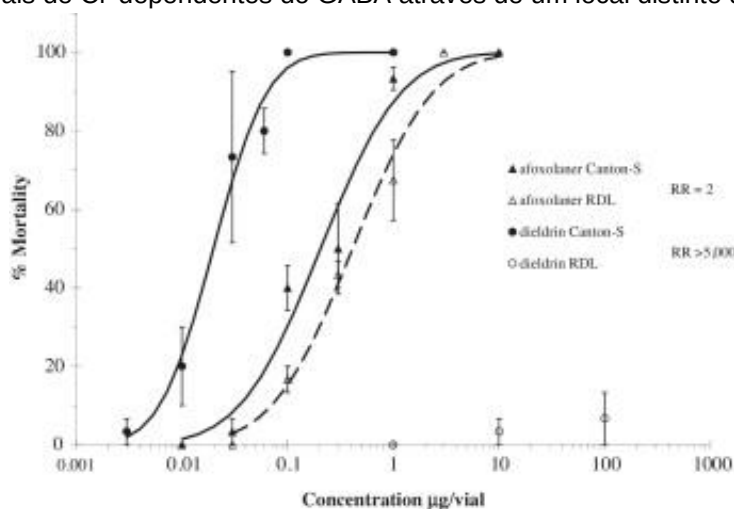


Fig. 13 - Bioensaio de toxicidade de contato de estirpes de *Drosophila* do tipo selvagem (Canton-S) e resistentes ao ciclodieno (Rdl) [37]

Para serem expostas ao afoxolaner, as pulgas e as carraças têm de se fixar à pele do hospedeiro e começar a alimentar-se do seu sangue. O afoxolaner mata as pulgas antes que estas consigam produzir ovos, o que ajuda a reduzir a contaminação do cão e do ambiente envolvente, nomeadamente local doméstico. [34,36]

Milbemicina oxima

A milbemicina oxima funciona como endoparasiticida, ou seja, mata os parasitas que habitam o interior do organismo dos animais. [34,36]

É uma substância anti-helmíntica utilizada em cães isoladamente ou em associação (por exemplo, com praziquantel, Milbemax®) em vários medicamentos veterinários orais autorizados em toda a UE. Este composto químico é membro da família das lactonas macrocíclicas. A milbemicina oxima atua ligando-se a canais de Cl^- em células nervosas e musculares de

invertebrados. O aumento da permeabilidade da membrana celular aos iões Cl^- causa hiperpolarização das células afetadas e subsequente paralisia e morte dos parasitas pretendidos (**Figura 14**). Além disso, este composto também pode atuar interrompendo a transmissão de neurotransmissores de invertebrados, principalmente GABA. [34,36]

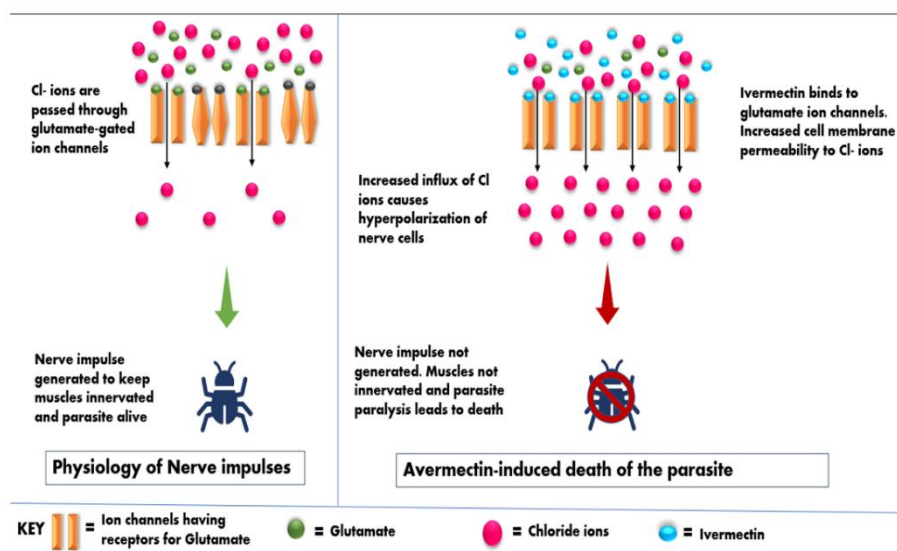


Fig. 14 – Mecanismo de ação da ivermectina (também uma lactona macrocíclica) com mecanismo de ação semelhante ao da milbemicina oxima. [38]

Não há razão para suspeitar de uma potencial interação no parasita alvo, uma vez que o afoxolaner e a milbemicina oxima ligam-se a locais distintos dos canais de Cl^- e não compartilham atividade nos recetores de mamíferos (**Figura 15**). [34,36]

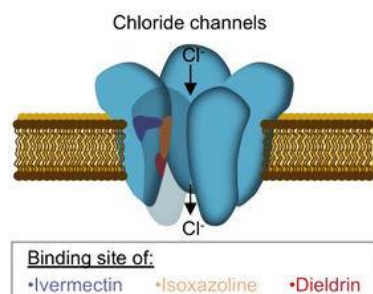


Fig. 15 - Desenho dos locais de ligação de inseticidas nos canais de Cl^- . [39]

3. Justificação para a combinação

O produto considerado é um comprimido mastigável oral para cães contendo uma combinação fixa de duas substâncias ativas: afoxolaner e milbemicina oxima. O produto destina-se a cães que sofrem ou estão em risco de desenvolver infecções parasitárias mistas. A combinação foi justificada da seguinte forma:

- Os parasitas visados pelo produto combinado (pulgas, carrças, ácaros, nemátodes gastrointestinais e dirofilariose) são habitualmente encontrados em cães e podem estar presentes simultaneamente no mesmo animal;
- Ambas apresentam diferentes espectros de atividade, ou seja, afoxolaner com atividade ectoparasitária e milbemicina oxima com atividade anti-helmíntica. Cada substância ativa

não interfere na eficácia da outra e a combinação não apresenta efeitos de toxicidade adicionais ou aumentados em relação às substâncias ativas isoladamente;

- Sendo uma combinação fixa de acordo com o peso do animal (intervalos de peso), facilita a administração, reduzindo o número total de tomas. [34,36]

4. Indicações terapêuticas e respetivo suporte científico

Sarna demodécica

A sarna demodécica, sarna vermelha ou **sarna negra**, é uma doença parasitária que afeta a pele. É provocada por um ácaro que se encontra naturalmente na pele dos cães saudáveis- *Demodex canis*. O *Demodex canis* é transmitido da mãe para o cachorro por contacto direto nos primeiros dias de vida. [40]

Mas, se todos os animais herdaram o ácaro da progenitora, porque é que a doença só se manifesta em alguns? Tem uma explicação simples, o desenvolvimento do sistema imunológico está sob controle genético, é uma característica hereditária. Os anticorpos específicos que irão defender contra a infestação de *Demodex* podem ser herdados e a maioria dos cães tem esses fatores imunológicos e são capazes de se defender. No entanto, alguns herdaram uma deficiência desses anticorpos e simplesmente não têm a capacidade de afastar os ácaros. O ideal é não permitir que esses animais se reproduzam, para que os genes que codificam esse amadurecimento imunológico tardio não sejam transmitidos. [40,41]

Esta doença manifesta-se de duas formas distintas: a forma localizada e a forma generalizada. A forma generalizada afeta várias zonas do corpo, incluindo as patas e o focinho. Enquanto, a localizada, como o próprio nome indica, afeta apenas uma zona do corpo. [40]

A sarna demodécica, pode também ser classificada segundo a idade. Dependendo da idade em que o animal manifesta os primeiros sinais clínicos, é designada como juvenil (aparece entre os 3 - 8 meses) ou adulta (aparece posteriormente). [40]

Ao contrário da sarna sarcótica, a sarna demodécica não é transmissível nem ao homem nem a outras espécies. [40]

Cães adultos podem manifestar a doença mais tarde, em alturas em que o sistema imunitário está mais débil (imunossupressão), no entanto, o momento do contágio foi enquanto cachorro. [40]

Os sinais clínicos mais característicos deste problema cutâneo são alopecia (falta de pelo), eritema (pele vermelha) e descamação em diferentes zonas do corpo. As lesões com alopecia podem apresentar hiperpigmentação na zona onde há falta de pelo (pele escurecida). [40]

A sarna é diagnosticada através de raspagem da pele ou remoção de pêlos e citologia. Este é um teste não invasivo que envolve o uso de uma lâmina de bisturi e raspagem da pele, profunda o suficiente para notar uma leve irritação ou sangramento (isso é necessário, pois o parasita vive na profundidade do folículo piloso) ou simplesmente remover um pêlo diretamente da raiz para avaliação. A amostra é avaliada ao microscópio. A presença de qualquer ácaro é considerada um resultado positivo. [40,42]

Num estudo de campo multicentro, 50 cães com sarna demodécica foram tratados mensalmente com o Nexgard Spectra em três ocasiões. A eficácia dos tratamentos foi avaliada mensalmente por contagem de ácaros e exame físico (**Figura 16**). Verificou-se a redução do número de ácaros vivos em 96% 56 dias após o início tratamento e em 98% 84 dias após o início do tratamento. [34,43]



Fig. 16 - Evolução clínica após administrações mensais de afoxolaner em dois cães com demodicose generalizada. **(a)** Lesões pré-tratamento de eritema e alopecia. **(b)** Lesões após dois tratamentos com afoxolaner (NexGard®) com intervalo mensal (D56). **(c)** Lesões pré-tratamento de alopecia multifocal e eritema em um American Staffordshire Terrier de 11 meses de idade. **(d)** Lesões após dois tratamentos com afoxolaner (NexGard Spectra®) com intervalo mensal (D56) [43]

Sarna sarcótica

A sarna sarcóptica é doença cutânea contagiosa causada por um ácaro parasita (*Sarcoptes scabiei*) que se aloja sob a superfície cutânea. Pode ser uma doença extremamente debilitante e por vezes, até fatal. [44]

A sarna sarcóptica é uma doença zoonótica, ou seja, uma doença transmissível de animais para pessoas. [44]

O principal hospedeiro deste parasita são as raposas, uma razão importante para a infestação de cães domésticos. Os ácaros adultos têm 0,2-0,6 mm de comprimento e uma forma aproximadamente circular; a sua superfície é coberta por pequenos espinhos triangulares e têm quatro pares de pernas curtas. [44,45]

Os ácaros adultos acasalam na superfície da pele e, em seguida, as fêmeas (são duas vezes maiores que os machos) alojam-se nas camadas mais profundas da pele, onde põe os seus ovos. Uma vez que esses ovos eclodem, as larvas movem-se em direção à superfície da pele, onde se alimentam e amadurecem para ninfas, que eventualmente amadurecem para adultos. O ciclo de vida tem uma duração de 3 semanas. Esta infecção é facilmente transmitida entre cães por contato direto; transmissão por contato indireto também pode ocorrer. [44,45]

Os sinais clínicos podem-se manifestar a qualquer momento, entre 10 dias a 8 semanas após o contato com um animal infetado. O prurido intenso é característico e, possivelmente, deve-se à hipersensibilidade a metabolitos produzidos pelo próprio ácaro. [44,45]

As lesões primárias consistem em pápulas crostosas de crostas espessas e amarelas, escoriação, eritema e alopecia. Normalmente, as lesões começam no abdómen ventral, tórax, orelhas, cotovelos e jarretes e, se não tratadas, tornam-se generalizadas. Por vezes, infeções cutâneas secundárias de origem fúngica e bacteriana são observadas, nomeadamente quando as lesões cutâneas são feridas expostas, onde a barreira cutânea está fragilizada. [44,45]

O método de diagnóstico é idêntico ao da sarna demodécica. Em situações em que a citologia apresenta um resultado negativo, os ácaros podem ser detetados por flutuação fecal ou teste fecal pois o cão acabou por os ingerir quando coçava/ mastigava a pele. [44,45]

A “sarna incógnita” foi descrita em cães bem tratados. Quando infestados com ácaros sarcóticos, apresentam uma sintomatologia idêntica, o prurido, no entanto, quando é efetuado o estudo citológico de uma raspagem cutânea, os ácaros podem não aparecer pois as crostas e escamas acabam por ser eliminadas pelos banhos dados regularmente. Formas clínicas atípicas, são cada vez mais comuns, devido ao uso extensivo de inseticidas ou acaricidas. [44,45]

Num estudo de campo realizado em 8 centros localizados em Portugal e na Alemanha, 65 cães com sarna sarcótica foram tratados com Nexgard Spectra durante 2 meses. A eficácia, em termos de redução do número de ácaros vivos, foi de 98.9% e 99.7% para o tratamento com Nexgard (apenas contém o afloxaner, o ectoparasiticida) ($n = 38$) e 99.6% e 100% para o tratamento com Nexgard Spectra ($n = 27$) (**Figura 17**). [34,46]

Além disso, ambos os tratamentos resultaram em melhora significativa do prurido, pápulas e crostas e alopecia um mês e dois meses após o início do tratamento. [34,46]



Fig. 17 - Cão com sarna sarcótica pré-tratamento (fotos da primeira fila), e um mês (segunda fila) e dois meses (terceira fila) após o início do tratamento com NexGard Spectra®. [46]

Dirofilariose

A dirofilariose, ou dirofilariose, é uma doença grave e potencialmente fatal. É causada por um parasita transmitido pelo sangue conhecido como *Dirofilaria immitis*. [47]

Os vermes adultos são encontrados no coração, artéria pulmonar e grandes vasos sanguíneos adjacentes de cães infectados. As dirofilárias adultas femininas têm 15 a 36 cm de comprimento e 3 mm de largura. Os machos têm cerca de metade do tamanho das fêmeas. [48]

Os vermes adultos podem viver até cinco anos. Durante esse período, as fêmeas produzem milhões de descendentes chamados microfilárias. Essas microfilárias vivem principalmente nos pequenos vasos da corrente sanguínea. [47]

O ciclo de vida do dirofilariose é complexo, o parasita requer o mosquito como hospedeiro intermediário antes que possa completar seu ciclo de vida no cão. Até 30 espécies de mosquitos podem transmitir dirofilariose (**Figura 18**). [48]

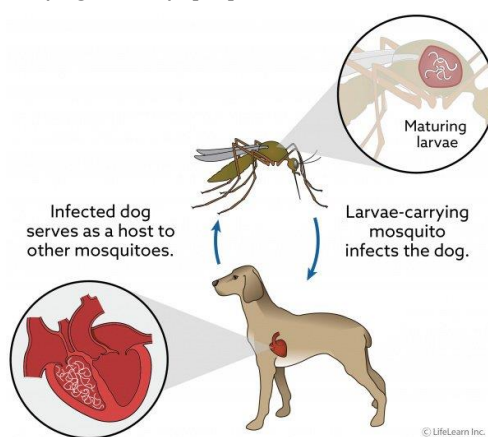


Fig. 18 – Ciclo de vida *Dirofilaria immitis* [48]

O ciclo de vida inicia quando um mosquito fêmea pica um cão infectado e ingere as microfilárias durante a sua refeição as microfilárias desenvolvem-se no intestino do hospedeiro intermediário e depois deslocam-se para as suas estruturas bucais. Nesta fase, elas são larvas infetantes e podem completar sua maturação quando entram no organismo do cão. Essas larvas migram para a corrente sanguínea e movem-se para o coração e vasos sanguíneos adjacentes, amadurecendo para adultos, acasalando e reproduzindo microfilárias dentro de 6 a 7 meses. [48]

Em relação à evolução da doença, geralmente leva vários anos até que os cães apresentem sinais clínicos. Consequentemente, a doença é diagnosticada em cães entre dois e oito anos de idade. Infelizmente, quando os sinais clínicos surgem, a doença já se encontra num estado avançado. [48]

Os vermes adultos causam doença obstruindo o coração e os principais vasos sanguíneos que dele partem, incluindo a artéria pulmonar. Ao obstruir os principais vasos sanguíneos, o suprimento de sangue para outros órgãos do corpo fica comprometido, nomeadamente os pulmões, fígado e rins, causando mau funcionamento dos mesmos. [48]

Os sintomas mais comuns são: tosse seca e suave, falta de ar, fraqueza, apatia. Todos esses sinais são mais perceptíveis após esforço físico, podendo levar ao desmaio ou até mesmo morte, em situações mais graves. O veterinário pode detectar sons pulmonares e cardíacos anormais ao auscultar o tórax com um estetoscópio. [48]

As microfilárias circulam por todo o corpo, mas permanecem essencialmente nos pequenos vasos. Como apresentam uma largura idêntica à dos pequenos vasos, são capazes de bloquear o fluxo sanguíneo. As células que são supridas por esses vasos sanguíneos ficam privadas dos nutrientes e oxigênio fornecidos pelo sangue, lesando órgãos importantes como os pulmões e o fígado. A destruição do tecido pulmonar dá origem à tosse. A lesão hepática leva à cirrose do fígado, causando icterícia, anemia e fraqueza generalizada. Os rins também podem ser afetados, o que leva a uma acumulação de toxinas no organismo. [48]

Na maior parte dos casos, o teste sorológico para detetar antígenos do parasita adulto é suficiente para efetuar o diagnóstico. O médico veterinário pode solicitá-lo seja para o diagnóstico, a prevenção ou para a manutenção da profilaxia. Testes de diagnóstico adicionais são frequentemente necessários para determinar se o cão pode ser submetido com segurança ao tratamento como radiografia ao tórax e hemograma. [48]

A questão mais importante no âmbito desta doença é mesmo a quimioprofilaxia, onde o Nexgard Spectra atua, nomeadamente a milbemicina oxima. Este fármaco é eficaz contra microfilárias e em alguns casos de uso contínuo, contra parasitas adultos. A administração oral do fármaco deve ser mensal, mas se a opção for realizar o tratamento na estação de transmissão, este deve começar pelo menos um mês antes do início previsto. A AHS (*American Heartworm Disease*) recomenda a administração de fármacos profiláticos durante todo o ano com objetivo de evitar a dirofilariose, controlar outros parasitas patogénicos ou de potencial zoonótico. [47,48]

Angiostrongilose

A angiostrongilose pulmonar canina é uma parasitose cujo agente etiológico, *Angiostrongylus vasorum*, tem um ciclo de vida heteroxeno, com uma fase do seu ciclo evolutivo num gastrópode (caracóis ou larvas terrestres), o seu hospedeiro intermediário, e que completa o seu desenvolvimento no ventrículo direito e artérias pulmonares do cão, o seu hospedeiro definitivo. [49]

Assim, os sinais clínicos mais comuns em infeções pelo Parasita do Pulmão dizem respeito a alterações cardiorrespiratórias (tosse, dispneia, taquipneia), hematológicas (petéquias, equimoses e anemia) e neurológicas como depressão ou falta de mobilidade. [50]

Uma vez que um cão infetado com este parasita pode apresentar uma série de sinais clínicos pouco específicos, os mesmos têm de ser considerados em conjunto. Desta forma, é comum recorrer a uma série de testes desde análises sanguíneas a exames radiográficos. [50]

Contudo, existem métodos capazes de fornecer um diagnóstico definitivo de angiostrongilose. Este diagnóstico definitivo pode ser alcançado através de testes sorológicos assim como coprologia (cultura e testes às fezes dos animais), mais concretamente através de um método chamado teste de Baermann. A presença de parasitas confirma o diagnóstico, mas a ausência de larvas não exclui que possa existir a doença. [50]

Após tratamento, a maioria dos animais recupera completamente. O tempo de recuperação é variável e depende da gravidade das lesões e da carga parasitária. Contudo, quanto mais precoce for o tratamento melhores as possibilidades de recuperação. [49,50]

Em áreas geográficas onde se sabe que existe possibilidade de infecção, o melhor procedimento é a prevenção, administrando aos cães um antiparasitário adequado, tal como o Nexgard Spectra, mensalmente.[50]

Num estudo laboratorial para avaliar a eficácia do Nexgard Spectra em relação à infecção canina por *A. vasorum*, 20 cães foram artificialmente infetados com larvas do nematode pulmonar. Para recuperação e contagem de parasitas, os cães foram humanamente sacrificados e necropsiados seis a oito dias após o último tratamento (dias de estudo 90-92). A partir das seis semanas após a primeira inoculação, as fezes foram coletadas quinzenalmente e examinadas para larvas de primeiro estágio (L1) de *A. vasorum*. Dez cães receberam o Nexgard Spectra e os outros 10 não receberam qualquer tratamento. O antiparasitário reduziu a contagem de vermes em 95% 90-92 dias após o tratamento (**Figura 19**). [34,50]

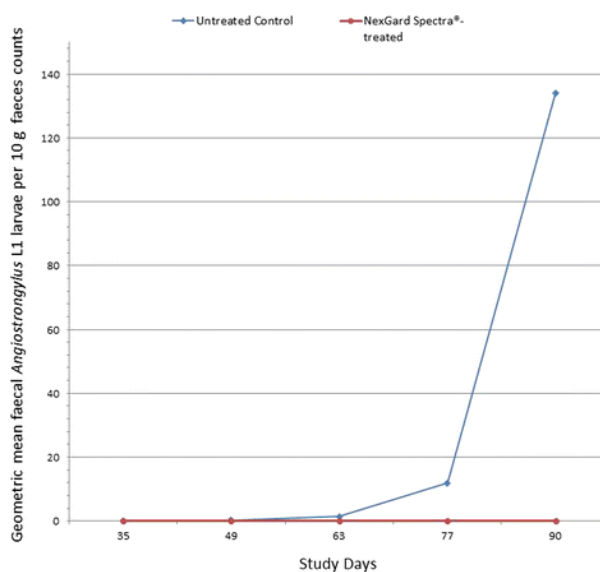


Fig. 19 - Média geométrica das contagens fecais de larvas de *Angiostrongylus vasorum* L1 (dias de estudo 35 a 90) [50]

Verme ocular

A Telaziose é uma doença provocada por um parasita de nome *Thelazia callipaeda* também conhecido por “larva ocular” que é transmitido pela mosca da fruta (*Phortica variegata*). [51,52]

A *Thelazia callipaeda* é um verme cilíndrico de pequenas dimensões cujas larvas são depositadas pela mosca da fruta diretamente no olho do hospedeiro. As larvas adultas são visíveis, geralmente retraindo a pálpebra e caracterizam-se por serem finas e esbranquiçadas, medindo entre 7 e 17 mm de comprimento. [51,53]

Os machos da mosca *Phortica variegata* alimentam-se de secreções lacrimais e é no momento da sua alimentação que se dá o contacto com o animal hospedeiro e se depositam as pequenas larvas que evoluem e dão origem à telaziose ocular. [51,52]

A doença afeta principalmente cães, podendo também afetar outros mamíferos como o gato e até mesmo o Homem. A telaziose pode ocorrer em animais selvagens como raposas e coelhos, funcionando como um reservatório do verme e um foco de disseminação, uma vez que estes animais não são tratados nem desparasitados.

Este parasita foi inicialmente descrito na Ásia e na Europa de Leste, porém têm surgido casos por toda a Europa com tendência a aumentar não só pela maior distribuição da mosca da fruta como pelo aumento da circulação de cães de zonas endêmicas para zonas. [51,52,53]

A altura do ano em que ocorre a infeção está relacionada com a atividade da mosca da fruta, mais ativa entre abril e outubro. No entanto, há casos de telaziose ocular descritos ao longo de todo o ano porque muitas vezes a doença não é logo diagnosticada e os sinais clínicos não são imediatamente reconhecidos como uma causa urgente de visita ao médico veterinário. [51,53]

Os principais sinais clínicos são: conjuntivite, inflamação das pálpebras, alteração das secreções lacrimais e inflamação e úlceras na córnea. [51,53]

O não tratamento dos animais doentes pode, em casos extremos, provocar cegueira. [51]

O diagnóstico é geralmente realizado através da visualização das larvas no olho do animal ou recolha de uma amostra da secreção lacrimal e posterior visualização ao microscópio. [51,53]

O tratamento passa pela administração de antiparasitários específicos, com ação comprovada contra a *Thelazia callipaeda*. De igual forma, a prevenção de infeções – sobretudo quando se habita ou se viaja para zonas endêmicas, é fundamental. [51,53]

Além de ajudar o animal, o cão, a desparasitação também irá evitar o aparecimento de casos de telaziose em humanos, uma vez que é uma zoonose. Referindo ainda que os antiparasitários que ajudam a prevenir esta doença, também permitem a proteção contra outros parasitas, tal como o Nexgard Spectra®.

Num estudo de campo conduzido em 6 clínicas veterinárias na França e em Espanha durante o período de transmissão, onde se conhecem casos de verme ocular, os cães estavam isentos de vermes oculares no início do estudo. O Nexgard Spectra® foi administrado a 37 cães e o afoxolaner isoladamente, que não tem qualquer ação sobre o verme ocular, a 42 cães. Os tratamentos foram administrados mensalmente durante 6 meses, sendo os animais avaliados em relação à presença ocular de nematodes e para os sinais clínicos da telaziose ocular (por exemplo, conjuntivite ou secreção ocular). [34,53]

Como resultado, todos os cães tratados com o antiparasitário mencionado ao longo do trabalho estavam isentos de vermes oculares no dia 180, em comparação com 43% no grupo tratado com afoxolaner. Tendo em conta os resultados obtidos, administrações mensais de NexGard Spectra® proporcionaram 100% de eficácia preventiva contra a telaziose canina. [54]

5. Conclusão

Abordando as características do Nexgard Spectra®, tais como os seus princípios ativos e respetivo mecanismo da ação, vantagens do acoplamento dos mesmos num só antiparasitário, os diferentes parasitas contra o qual é capaz de atuar, as principais patologias caninas que é capaz de prevenir/tratar e estudos comprovantes da sua eficácia, pode aprofundar o meu conhecimento acerca de todas estas temáticas relacionadas com a área veterinária, mais especificamente, o cão, sobre as quais o meu saber era limitado.

Para concluir, a administração deste antiparasitário oferece uma solução conveniente para o tratamento de cães em risco de infeções multiparasitárias. Como um produto oral palatável, o

NexGard Spectra® é adequado para favorecer a adesão à medicação, fator crítico em programas de controlo preventivo. Além disso, é fundamental reforçar junto do cliente (responsável pelo cão) a importância da supervisão do veterinário, para avaliar se o cão reúne as condições necessárias, se se justifica ou não, a administração do NexGard Spectra®.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Infarmed. (2006). Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (9ª ed.)
- [2] Infarmed. (2016). Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR). https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
- [3] Hospitalar, C. d. (2020). Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos.
- [4] RCM Cloreto de tróspio Generis (2021). Infomed. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
- [5] n.d. (2021). SMOFKABIVEN E SMOFKABIVEN PERIPHERAL.Fresenius Kabi. PDF online
- [6] Infarmed (s.d.). Regimes excecionais de comparticipação. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicipacao>
- [7] Portaria n.º 48/2016. (s.d.). Em Saúde, Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22 (pp. 912 - 914).
- [8] Keri, J. E. (2022). Hidradenite supurativa - Distúrbios dermatológicos - Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD edição para profissionais. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/disturbios-dermatologicos/acne-e-doencas-relacionadas/hidradenite-supurativa>
- [9] Zouboulis, C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhász, I., Lapins, J., Matusiak, L., Prens, E. P., Revuz, J., Schneider-Burrus, S., Szepietowski, J. C., van der Zee, H. H., & Jemec, G. B. E. (2015). European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 29(4), 619–644. <https://doi.org/10.1111/jdv.12966>
- [10] Rekito, A (n.d.). Hidradenitis Suppurativa. Painting from JAMA Medical Illustrator
- [11] NHS website. (2022). Hidradenitis suppurativa. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/hidradenitis-suppurativa/>
- [12] Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW *et al.* Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2018; 178:917–24. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12966>
- [13] Aguiar, R., Lopes, A., Ornelas, C., Ferreira, R., Caido, J., Mendes, A., & Pereira-Barbosa, M. (2017). Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Imunoalergologia, 25(I), 9-26. https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/teraputica-inalatoria-tcnicas-de-inalao-e-dispositivos-inalatrios.pdf
- [14] Cordeiro, M. d. C. Terapêutica inalatória nas Doenças Respiratórias Crónicas: Dispositivos Inalatórios, Técnica Inalatória, Erros críticos. Associação Científica dos Enfermeiros. <https://www.acenfermeiros.pt/articles/document/be23e3d768e64d76c4df1004928604e9.pdf>
- [15] Fontes, A. P. (2015). Dispositivos inalatórios: a escolha e a otimização da terapêutica inalatória. Faculdade Farmácia Universidade de Coimbra. Repositório científico da UC – Teses de Mestrado. <http://hdl.handle.net/10316/88417>

- [16] Simón, Aurora (2019). Dispositivos de inalação I – Tipos e seleção. Centro de Informação do Medicamento.
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_dispositivos_de_inalacao_i_fin_al_19617646165df0d11248f0e.pdf
- [17] RCM Ditropan (2019). Infomed. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml#>
- [18] Shibukaw A., Yoshikawa Y., Kimura T., Kuroda Y., Nakagawa T., Wainer I.W. (2002) Binding study of desethyloxybutynin using high-performance frontal analysis method. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 768(1):189-97. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(01\)00499-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(01)00499-6)
- [19] Hemorroidas. CUF (2020). CUF | Hospitais e Clínicas. <https://www.cuf.pt/saude-a-z/hemorroidas>
- [20] Deus, J. R., & Rama, N. (2020). Doença Hemorroidária - Recomendações (Guidelines). Revista Portuguesa De Coloproctologia, 17(1), 41–46.
- [21] RCM Procto-glyvenol (2007). Infomed. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml#>
- [22] Haider, A. J., Jameel, Z. N., & Al-Hussaini, I. H. M. (2019). Review on: Titanium Dioxide Applications. Energy Procedia, 157, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.egypro.2018.11.159>
- [23] Neris, A. M. (2014). Atividade fotocatalítica do TiO₂ e do sistema core-shell CoFe₂O₄@TiO₂ obtidos pelo método Pechini modificado. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba. <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/7151>
- [24] Baranowska-Wójcik, E., Szwajgier, D., Oleszczuk, P., & Winiarska-Mieczan, A. (2020). Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health-a Review. Biological trace element research, 193(1), 118–129. <https://doi.org/10.1007/s120181-019-01706-6>
- [25] DGAV – Direção-Geral da Alimentação e Veterinária. (2021). Novo Parecer da EFSA sobre dióxido de titânio (E171). <https://www.dgav.pt/destaques/noticias/novo-parecer-da-efsa-sobre-dioxido-de-titanio-e171/>
- [26] European Union: Titanium Dioxide Banned as a Food Additive in the EU.(2022). USDA Foreign Agricultural Service. <https://www.fas.usda.gov/data/european-union-titanium-dioxide-banned-food-additive-eu>
- [27] Schwarcz, J. (2017). *Blocking the Sun's Rays with Metal Oxides*. Office for Science and Society. <https://www.mcgill.ca/oss/article/health/blocking-suns-rays-metal-oxides>
- [28] D'Orazio, J. A. , Jarrett, S., Marsch, A., Lagrew, J., & Cleary, L. (2013). Melanoma — Epidemiology, Genetics and Risk Factors. In (Ed.), Recent Advances in the Biology, Therapy and Management of Melanoma. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/55172>
- [29] Cole, C., Shyr, T., & Ou-Yang, H. (2016). Metal oxide sunscreens protect skin by absorption, not by reflection or scattering. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine, 32(1), 5–10. <https://doi.org/10.1111/phpp.12214>
- [30] Mayrinck, C., Raphael, E., Ferrari, J., Schiavon, M. (2014). Synthesis, Properties and Applications of Nanostructured Zinc Oxide. Revista Virtual de Química. 6(5): 1185-1204. DOI: <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140078>

- [31] Dréno, B., Alexis, A., Chuberre, B. and Marinovich, M. (2019), Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33: 34-46.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15943>
- [32] Catalano, R., Labille, J., Gaglio, D., Alijagic, A., Napodano, E., Slomberg, D., Campos, A., & Pinsino, A. (2020). Safety Evaluation of TiO₂ Nanoparticle-Based Sunscreen UV Filters on the Development and the Immunological State of the Sea Urchin *Paracentrotus lividus*. *Nanomaterials*, 10(11), 2102. <https://doi.org/10.3390/nano10112102>
- [33] Konstantinova V, Ibrahim M, Lie SA, Birkeland ES, Neppelberg E, Marthinussen MC, Costea DE, Cimpan MR. (2017). Nano-TiO₂ penetration of oral mucosa: in vitro analysis using 3D organotypic human buccal mucosa models. *J Oral Pathol Med*. 46(3):214-222.
<https://doi.org/10.1111/jop.12469>
- [34] Nexgard Spectra (afoxolaner/milbemicina oxima) - Um resumo sobre o Nexgard Spectra e das razões porque está autorizado na EU. (2019). European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/nexgard-spectra>
- [35] Nexgard Spectra contra pulgas e carrapatos. Boehringer-ingenelheim. <https://www.boehringer-ingenelheim.com.br/saude-animal/caes/nexgard-spectra-contra-pulgas-e-carrapatos>
- [36] Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. (2015). Assessment Report for Nexgard Spectra. European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/nexgard-spectra>
- [37] Shoop, W. L., Hartline, E. J., Gould, B. R., Waddell, M. E., McDowell, R. G., Kinney, J. B., Lahm, G. P., Long, J. K., Xu, M., Wagerle, T., Jones, G. S., Dietrich, R. F., Cordova, D., Schroeder, M. E., Rhoades, D. F., Benner, E. A., & Confalone, P. N. (2014). Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. *Veterinary parasitology*, 201(3-4), 179–189.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.02.020>
- [38] Salman, M., Abbas, R. Z., Mehmood, K., Hussain, R., Shah, S., Faheem, M., Zaheer, T., et al. (2022). Assessment of Avermectins-Induced Toxicity in Animals. *Pharmaceuticals*, 15(3), 332.
<http://dx.doi.org/10.3390/ph15030332>
- [39] Marie and Eldering, M., Slater, M. *et al*, (2018). Repurposing isoxazoline veterinary drugs for control of vector-borne human diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 115 (29). <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1801338115>
- [40] Grzyb, K. (2022). Demodectic Mange in Dogs | PetMD. The Best Pet Health & Care Advice from Real Vets | PetMD. https://www.petmd.com/dog/conditions/skin/c_multi_Demodicosis
- [41] It, V., Barrientos, L., López Gappa, J., Posik, D., Díaz, S., Golijow, C., & Giovambattista, G. (2010). Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system. *Tissue antigens*, 76(1), 67–70. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01463.x>
- [42] Streicher, M. (2017). A Technician's Role in the Treatment of Demodex Patients. *Today's Veterinary Nurse*. <https://todaysveterinarynurse.com/dermatology/a-technicians-role-in-the-treatment-of-demodex-patients/>
- [43] Lebon, W., Beccati, M., Bourdeau, P. et al. (2018). Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard® and NexGard Spectra®) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in

- veterinary dermatology referral centers in Europe. *Parasites Vectors* 11, 506 <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3083-2>
- [44] Streicher, M. (2017). Sarcoptic Mange in Dogs. *Today's Veterinary Nurse*. <https://todaysveterinarynurse.com/dermatology/a-technicians-role-in-the-treatment-of-demodex-patients/>
- [45] Dryden, M. W. (2015, 15 de maio). Mange in Dogs and Cats - Integumentary System - MSD Veterinary Manual. MSD Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/integumentary-system/mange/mange-in-dogs-and-cats#v3279898>
- [46] Hampel, V., Knaus, M., Schäfer, J., Beugnet, F., & Rehbein, S. (2018). Treatment of canine sarcoptic mange with afoxolaner (NexGard®) and afoxolaner plus milbemycin oxime (NexGard Spectra®) chewable tablets: efficacy under field conditions in Portugal and Germany. *Traitement de la gale sarcoptique canine avec les comprimés à mâcher à l'afoxolaner (NexGard®) et à l'afoxolaner plus milbémycine oxime (NexGard Spectra®) : efficacité sur le terrain au Portugal et en Allemagne*. *Parasite (Paris, France)*, 25, 63. <https://doi.org/10.1051/parasite/2018064>
- [47] Barnette, C. (s.d.). Heartworm Disease in Dogs. VCA Animal Hospital. <https://vcahospitals.com/know-your-pet/heartworm-disease-in-dogs>
- [48] American Heartworm Society. (2014). Orientações atuais para Prevenção, Diagnóstico e Controle da Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em cães. Diretrizes para dirofilariose canina. <https://www.heartwormsociety.org/veterinary-resources/american-heartworm-society-guidelines>
- [49] Serrão, I.H.L.C. (2015). Contribuição para o estudo da Angiostrongilose canina em Portugal continental: estudo da prevalência e análise da utilização da combinação imidaclopride/moxidectina. Dissertação de mestrado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa. <http://hdl.handle.net/10400.5/9087>
- [50] Lebon, W., Tielemans, E., Rehbein, S. et al. (2016). Monthly administrations of milbemycin oxime plus afoxolaner chewable tablets to prevent *Angiostrongylus vasorum* infection in dogs. *Parasites Vectors* 9, 485 <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1773-1>
- [51] CDC. (2019). Thelaziasis. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/dpdx/thelaziasis/index.html>
- [52] Castro, S.O.P. (2021). Estudo epidemiológico e clínico sobre *Thelazia callipaeda* em animais de companhia em Portugal [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV-Universidade de Lisboa. <http://hdl.handle.net/10400.5/21058>
- [53] Lebon, W., Guillot, J., Álvarez, M. J., Antonio Bazaga, J., Cortes-Dubly, M. L., Dumont, P., Eberhardt, M., Gómez, H., Pennant, O., Siméon, N., Beugnet, F., & Halos, L. (2019). Prevention of canine ocular thelaziosis (*Thelazia callipaeda*) with a combination of milbemycin oxime and afoxolaner (Nexgard Spectra®) in endemic areas in France and Spain. *Prévention de la thélaziose oculaire canine (Thelazia callipaeda) avec une association de milbémycine oxime et d'afoxolaner (Nexgard Spectra®) dans les zones d'endémie en France et en Espagne*. *Parasite (Paris, France)*, 26, 1. <https://doi.org/10.1051/parasite/2019001>

ANEXOS

Anexo 1. Tipos de pMDI e as suas vantagens e desvantagens e Técnica inalatória dos pMDI

Tabela 3 - Os tipos de pMDI e as suas vantagens e desvantagens [14]

	pMDI convencionais (ativados por pressão)	pMDI de partículas extrafinas (Alvesco®, Modulite®)	pMDI ativados (Autohaler®, Easybreath®, K- haler®)	Sistema JET (Ribujet®)
Vantagens	- Contaminação reduzida; - Dose exata e reproduzível; - Perceção que a inalação foi efetuada; - Fluxos inspiratórios mínimos baixos.	- O fármaco está em solução, não é necessário agitar; - (>) deposição pulmonar; - (<) impacto orofaríngeo; - Coordenação ativação/inspiração menos precisa.	- Inaladores de autodisparo (ativados pela inspiração); - Evitam as dificuldades de coordenação.	- Equivalente a um pMDI com câmara expansora; - Ideal para utentes com dificuldade na coordenação “mão-pulmão” (idosos, p.e.); - (<) impacto orofaríngeo.
Desvantagens	- Agitar antes de usar; - Coordenação “mão-pulmão”; - (>) deposição na orofaringe; - (<) depósito pulmonar; - Alguns não dispõem de contador de dose.		- Não podem ser utilizados com câmara expansora.	

Técnica inalatória dos pMDI (etapas)

O doente deve estar de pé, sentado ou semissentado para permitir a máxima expansão torácica e seguir as seguintes etapas:

1. Retirar a tampa e agitar a embalagem (na posição vertical);
2. Colocar a embalagem na posição vertical (em forma de L) com o indicador na parte superior e o dedo polegar na parte inferior da mesma;
3. Inclinar ligeiramente a cabeça para trás;
4. Efetuar uma expiração lenta, longe do inalador;
5. Colocar o bucal entre os dentes, cerrando os lábios e colocando a língua por baixo;
6. Inspiração lenta e uniforme e ativar o pMDI;
7. Continuar a inspirar lentamente e profundamente até à capacidade pulmonar total (3-5 segundos);
8. Suster a respiração durante 10 segundos (adultos). [13,14]

Anexo 2. Tipos de DPI e as suas vantagens e desvantagens

Tabela 4 - Tipos de DPI e as suas vantagens e desvantagens [14]

	Sistemas pré – dosificadores unidose (Aerolizer[®] , Breezhaler[®] , Handihaler[®] , Podhaler[®])	Sistemas pré – dosificadores multidoses (Dishaler[®] , Diskus[®] , Forspiro[®] , Ellipta[®])	Sistemas de depósito (Turbuhaler[®] , Easyhaler[®] , Novolizer[®] , Genuair , Nexthaler[®] , Clickhaler[®] , Spiromax[®] , Twisthaler[®])
Especificações	O fármaco encontra-se no interior de uma cápsula de gelatina com dose única, que se coloca manualmente no depósito do dispositivo em cada toma, sendo inalada após perfuração.	As doses do fármaco estão individualizadas, carregadas em pequenos depósitos (alvéolos) dispostos em unidade de administração. Ao acionar o dispositivo, os alvéolos são perfurados libertando o fármaco durante a inalação.	O fármaco está num depósito no interior do sistema, efetuando-se a emissão da dose por ação de um dispositivo doseador.
Vantagens	- Caso reste pó no depósito, o utente consegue visualizar e pode repetir a inalação.	- (>) facilidade de manuseamento; - Dispõe de contador de doses.	
Desvantagens	- Fluxos inspiratórios mais elevados; - Necessidade de perfuração da cápsula.	- A humidade pode compactar as partículas; - A expiração sobre o bocal do inalador reduz a dose preparada para inalação.	- Sensível à humidade.

Anexo 3. Recomendações relativas ao Inalador de Névoa Suave e Técnica Inalatória

Recomendações relativas ao Inalador de Névoa Suave

Apesar de ser um dispositivo de fácil manuseamento, apresenta algumas instruções de preparação que devem ser explicadas aos utentes aquando da primeira utilização:

1. Com a tampa de proteção fechada, pressionar o botão de segurança e puxar a base transparente;
2. Inserir o cartucho no interior do inalador e este deve ser pressionado contra uma superfície dura para garantir que foi totalmente introduzido;
3. Voltar a colocar a base transparente do inalador;
4. Segurar o inalador na posição vertical com a tampa de proteção fechada e rodar a base
5. Abrir totalmente a tampa;
6. Colocar o inalador direcionado para baixo e pressionar o botão de libertação de dose de forma a observar uma nuvem. [13]

Técnica inalatória (passo a passo):

1. Segurar o inalador na posição vertical, com a tampa de proteção fechada, para evitar perda accidental de dose. De seguida, rodar a base transparente na direção das setas vermelhas, até ouvir um *clique* (corresponde a meia-volta);
2. Expirar lenta e profundamente;
3. Selar os lábios ajustando-os à volta do bucal. Enquanto se inspira lenta e profundamente, pressionar o botão de libertação de dose e continuar a inspirar lentamente o máximo que conseguir.
4. Sustentar a respiração durante 10 segundos. [13]

**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2021-2022

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