

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Beatriz Pinto Andrade

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Beatriz Pinto Andrade

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa

março de 2023 a abril de 2023

Farmácia Porto

maio de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Sónia Teixeira

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Adriana Osório

outubro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 03 de outubro de 2023

Ana Beatriz Pinto Andrade

Resumo

O estágio curricular constitui a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo, por isso, um aprimorar de conhecimentos e uma aplicação prática dos mesmos. De forma a completar os últimos 6 meses de formação, tive a oportunidade de estagiar 2 meses (março e abril) em farmácia hospitalar, no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, sob a orientação da Dra. Sónia Teixeira, e 4 meses (de maio a agosto) em farmácia comunitária, na Farmácia Porto, sob a orientação da Dra. Adriana Osório.

A primeira parte do presente relatório diz respeito à contextualização dos estágios curriculares realizados, tanto em farmácia hospitalar, como em farmácia comunitária, incluído algumas atividades realizadas no âmbito dos mesmos. Assim, a Secção A diz respeito ao estágio em farmácia hospitalar e, para além da contextualização, são descritas 5 atividades realizadas, com os seguintes temas: introdução da insulina degludec no arsenal terapêutico do CHTS; a utilização de certolizumab para o tratamento de espondilite anquilosante; a isomaltulose como suplementação para o tratamento nutricional de diabéticos; as utilizações *off-label* da IgHN; pedido na plataforma SIATS para utilização de Upadacitinib num doente com proctite ulcerosa. Na secção B, à semelhança da secção anterior, é feita uma breve contextualização acerca da Farmácia Porto, bem como aos serviços nela prestados, e ainda uma descrição de três atividades realizadas: medicamento manipulado – suspensão de esomeprazol; panfleto informativo acerca da linha 1400; panfleto informativo e publicação nas redes sociais acerca do armazenamento correto de medicamentos no domicílio.

Por fim, a segunda parte do relatório diz respeito aos projetos científicos desenvolvidos, no seguimento do estágio em farmácia comunitária, tendo em conta situações experienciadas, bem como os problemas e desafios que lhes eram inerentes. Desta forma, o primeiro surge da importância no aconselhamento relativamente à escolha de um antisséptico eficaz. Portanto, ao longo deste primeiro projeto são distinguidas as diferentes características de 4 antissépticos, bem como os riscos e desafios associados à sua utilização. Por outro lado, a realização do segundo projeto teve por base o pedido regular da realização de medicamentos manipulados de atropina, sob a forma de colírio para instilação oftálmica.

Agradecimentos

É com enorme satisfação que dou por concluída esta etapa. Foram 5 longos anos de momentos inesquecíveis, marcados pela sede de viver e de aproveitar todos os momentos, como se fossem os últimos. A ânsia de descobrir o que me espera, de hoje em diante, apodera-se de mim e é na esperança de um futuro risonho que me despeço da casa que foi e será sempre um bocadinho minha.

Deixo, assim, o mais sincero agradecimento:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os professores e funcionários, pelo ambiente proporcionado, a que todos temos a oportunidade de chamar de casa.

Ao Professor Doutor Paulo Lobão, bem como a toda a Comissão de estágios da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pela disponibilidade e auxílio ao longos destes últimos meses.

Ao Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, à Dra. Sónia Teixeira e a todos os outros colaboradores, pela disponibilidade e toda a atenção que dedicaram à minha formação.

À Farmácia Porto, à Dra. Adriana Osório, bem como a todos os colaboradores, pela acessibilidade e disponibilidade com que receberam todas as minhas dúvidas. Obrigada, por me ensinarem a ser uma profissional melhor, mas acima de tudo, uma pessoa melhor.

Aos meus pais, por me criarem para ser independente e capaz de traçar o meu próprio caminho, consciente que cada ação leva a uma consequência. Sou vos eternamente grata por me proporcionarem, sempre que possível, um mundo no tom certo de cor-de-rosa, cheio de sonhos, desafios e ambições.

A ti, Francisco, por descomplicares as minhas complicações e fazeres de mim, todos os dias uma pessoa melhor, mais paciente e mais tolerante. Obrigada por leres vezes sem conta frases das quais não percebes um terço das palavras. Obrigada pela paciência e por acreditares que o mundo é um lugar melhor comigo.

A toda a minha família, aos meus avós, aos meus tios, aos meus primos, aos meus padrinhos e ao David, por estarem sempre presentes e disponíveis, mesmo que nos últimos 5 anos a distância entre o Porto e Paredes se tenha feito sentir.

A ti, Rita, por seres a “madrinha do meu curso” que eu nunca achei que fosse precisar. Obrigada por seres incansável, por me ajudares sempre que pudeste, e por me fazeres tomar a decisão da minha vida, mesmo que há 5 anos não tenha sido bem eu a tomá-la.

A toda a gente que se cruzou no meu percurso académico, na faculdade peculiar que é a FFUP, obrigada por me marcarem de formas tão diferentes e tão características.

A toda a gente que marcou a minha vida de tunante, foi um gosto poder crescer convosco e, acima de tudo, poder ver-vos a crescer.

Índice

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Lista de abreviaturas	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma das atividades e explicação	1
3. Atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Pedido à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) - Introdução da Insulina Degludec	4
Atividade 2: Utilização do Certolizumab para o tratamento de espondilite anquilosante	5
Atividade 3: Isomaltulose na suplementação para o tratamento nutricional dos diabéticos..	7
Atividade 4 – Utilização off-label da Imunoglobulina normal humana (IgHN).....	8
Atividade 5: Pedido na plataforma SIATS – utilização do Upadacitinib num doente com proctite ulcerosa	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma das atividades e explicação	11
3. Atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Medicamento manipulado – Suspensão oral de esomeprazol	14
Atividade 2: Linha 1400	15
Atividade 3: Armazenamento correto de medicamentos no domicílio	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento	20
Tema 1: Os antissépticos da atualidade	20
Introdução.....	20
Antissépticos	21
Iodopovidona (PVP-I)	22
Gluconato de clorexidina (CHX).....	23
Polihexanida (PHMB)	23
Dicloridrato de octenidina (OCT).....	24
Resistências aos antissépticos	26
Resistência cruzada ou co-resistência.....	27
Novas formulações de antissépticos.....	28
Conclusão.....	28

Tema 2: Atropina como estratégia para inibir a progressão da miopia	30
Introdução.....	30
Epidemiologia da miopia	31
Fisiopatologia da miopia.....	32
Atropina – utilização oftalmológica.....	34
Mecanismo de ação	34
Farmacodinâmica	34
Farmacocinética	35
Utilizações	35
Efeitos adversos	35
Atropina na inibição da progressão da miopia	36
Ensaio clínico randomizado	36
Conclusão.....	39
Conclusão.....	40
Bibliografia.....	41
Anexos.....	49

Índice de Anexos

Anexo 1 - Lista das formações assistidas.....	49
Anexo 2 – Lista dos manipulados realizados.....	50
Anexo 3 - Panfleto - Linha 1400.....	51
Anexo 4 - Ficha de preparação - Suspensão de esomeprazol 1 mg/ml.....	52
Anexo 5 - Publicação nas redes sociais - Armazenamento dos medicamentos em casa.....	54
Anexo 6 - Panfleto - armazenamento dos medicamentos em casa.....	56
Anexo 7 - PowerPoint - formação interna: Os antissépticos da atualidade.....	57

Índice de Figuras

Figura 1 - Medida do comprimento axial.....	30
Figura 2 - Refração da luz no olho normal vs olho míope.....	32
Figura 3 - progressão da miopia.....	33

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma do plano de estágio - distribuição pelas unidades do CHTS.....	1
Tabela 2 - Atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.....	11
Tabela 3 - Resumo das diferentes propriedades dos antissépticos: PVP-I, CHX, PHMB e OCT.....	24
Tabela 4 - Aumento do erro refrativo após fase 1 dos ensaios ATOM 1 e ATOM 2.....	38
Tabela 5 - Resultados da fase 1 do ensaio LAMP.....	39

Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de introdução no mercado
AINE – Anti-inflamatório não esteróide
AMR – Resistência antimicrobiana
AO – Assistente operacional
API – Ingrediente farmacêutico ativo
APIC – Admissão pré-internamento cirúrgico
AT – Assistente técnico
ATOM – *Atropine in the treatment of myopia*
BHE – Barreira hematoencefálica
CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHTS – Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa
CHX – Clorexidina
CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP – Código nacional do produto
DC – Direção clínica
DCI – Designação comum internacional
DGS – Direção geral da saúde
DIDDU – Distribuição individualizada diária em dose unitária
EM – Estado-Membro
EPE – Entidade Pública Empresarial
FA – Farmácia de ambulatório
FDA – *Food and Drug Administration*
FEFO – *First-expire, First-out*
FH – Farmacêutico Hospitalar
GAG - Glicosaminoglicano
HPA – Hospital Padre Américo
HSG – Hospital São Gonçalo
IB – Índice de Biocompatibilidade
IBP – Inibidor da bomba de prótons
IgNH – Imunoglobulina normal humana
IgG – Imunoglobulina G
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVA – Imposto sobre valor acrescentado
LAMP – *Low-concentration atropine for myopia progression*
LCS – Sistema líquido cristalino
LEF – Laboratório de estudos farmacêuticos
MBC – Concentração mínima bactericida
MEC – Matriz extracelular

MIC – Concentração mínima inibitória
MMP – Metaloproteinases
MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina
MSRM – Medicamento sujeito a receita médica
NP – Nutrição parentérica
OCT – Octenidina
OMS – Organização mundial de saúde
OTC – *Over-the-counter*
PAL – Lentes de adição progressiva
PEG – Polietilenoglicol
PHMB – Hidrocloropolimetilenobiguanida (polihexanida)
PIM – Preparação individualizada da medicação
PRM – Problemas relacionados com medicamentos
PVP – Preço de venda ao público
PVP-I – Iodopovidona
RCM – Resumo das características do medicamento
RND – *Resistance-Nodulation-cell-Division*
SF – Serviços farmacêuticos
SIATS – Sistema de informação para a avaliação das tecnologias da saúde
SNC – Sistema nervoso central
SNS – Serviço nacional de Saúde
TDT – Técnico de diagnóstico e terapêutica
TGF – Fator de crescimento transformante
TNF – Fator de necrose tumoral
UPE – Unidade de produção de estéreis
UPNE – Unidade de produção de não estéreis
VRE – Enterococcus resistente à vancomicina

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Entidade Pública Empresarial (CHTS, E.P.E.) iniciou a sua atividade a 1 de outubro de 2007 e é composto por 2 unidades hospitalares: o Hospital Padre Américo (HPA), que se localiza em Guilhufe, Penafiel e o Hospital São Gonçalo (HSG), localizado em Telões, Amarante.¹ Este centro hospitalar é o principal prestador de cuidados de saúde, em conjunto com os Centros de Saúde e unidades hospitalares da Misericórdia, para 12 concelhos situados na região do Vale do Sousa e Baixo Tâmega, nomeadamente: Celorico de Basto, Felgueiras, Amarante, Lousada, Paços de Ferreira, Paredes, Penafiel, Marco de Canaveses, Baião, Resende, Cinfães e Castelo de Paiva.¹ Uma vez que a distância que une os diversos concelhos às Unidades Hospitalares é muito desigual e visto que abrange uma população muito superior à que era espetável aquando da construção dos edifícios, surgem vários desafios que têm que ser ultrapassados diariamente.

O Hospital Padre Américo (HPA) é constituído por um edifício com 11 pisos, o edifício principal, e ainda outro edifício que se destina essencialmente à psiquiatria e saúde mental.¹ Esta unidade hospitalar possui ainda um heliporto com acesso direto ao Serviço de Urgência.¹ O Hospital São Gonçalo (HSG) iniciou as suas funções, no edifício atual, em 2012 e funciona com serviços mais restritos tais como: Urgência, Medicina Física e de Reabilitação, Consulta Externa, Internamento de medicina e Psiquiatria e Saúde mental.¹

Relativamente aos Serviços Farmacêuticos (SF) das 2 unidades que compõem o CHTS, estes são constituídos, no total, por uma equipa de 14 farmacêuticos hospitalares (FH), 17 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), 10 assistentes operacionais (AO) e 3 assistentes técnicos (AT). Os vários profissionais distribuem-se pelos diferentes setores dos SF do CHTS, EPE:

- Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária (DIDDU);
- Distribuição Tradicional;
- Farmácia de Ambulatório (FA);
- Unidade de Produção de Não Estéreis (UPNE);

Ao longo do meu estágio curricular no âmbito da farmácia hospitalar, que decorreu entre os meses de março e abril, tive a oportunidade de acompanhar os diversos procedimentos realizados pelos Serviços Farmacêuticos das 2 unidades hospitalares que constituem o CHTS, com a orientação da Dr.^a Sónia Teixeira.

2. Cronograma das atividades e explicação

Tabela 1 - Cronograma do plano de estágio - distribuição pelas unidades do CHTS

01/03 a 17/03	20/03 a 03/04	04/04 a 14/04	17/04 a 28/04
HPA, DIDDU + Aquisição + Reconciliação terapêutica	HPA, FA	HSG, DIDDU + Distribuição Clássica + UFA	HPA, DIDDU + Distribuição Clássica + UPNE

DIDDU: Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária; **FA:** Farmácia de Ambulatório; **UPNE:** Unidade de Produção de Não Estéreis

Entre os dias 1 e 17 de março, no Hospital Padre Américo (HPA), tive a oportunidade de acompanhar a validação das prescrições médicas de variados serviços, nomeadamente internamentos de medicina, cirurgia, ortopedia, entre outros. Aquando da validação, compete ao Farmacêutico Hospitalar (FH) interpretar a prescrição realizada pelo médico, de forma a assegurar que não existem, por exemplo, duplicações, interações ou posologias erradas e, ainda, monitorizar a farmacoterapia de cada doente.² Qualquer discrepância encontrada deve ser resolvida o mais rapidamente possível, diretamente com o médico prescriptor. Após terem sido validadas todas as prescrições, os medicamentos são distribuídos para os diversos serviços, preferencialmente, por **DIDDU**, no entanto, quando se trata de medicamentos que fazem parte dos stocks dos serviços, este não são distribuídos por **DIDDU**, mas sim por **Distribuição Tradicional**. Acompanhei também a cedência de medicamentos sujeitos a um circuito especial de distribuição, nomeadamente medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e ainda hemoderivados, que se realizam de acordo com o Despacho 61/94, de 12 de outubro e com o Despacho 10286/2017, de 27 de novembro, respetivamente.^{2,3,4} Simultaneamente, tive ainda a oportunidade de observar a **Reconciliação Terapêutica** que se realiza de segunda a quinta-feira na clínica APIC (Clínica de Admissão Pré-internamento Cirúrgico), onde os farmacêuticos responsáveis por este procedimento registam, em formulário próprio, os dados do doente e a lista da medicação domiciliária que é recolhida pelo enfermeiro aquando da admissão.⁵ Posteriormente, é feita uma comparação com a lista prescrita na admissão, transferência ou alta do doente.⁵ Este serviço tem como objetivo eliminar as discrepâncias não intencionais (omissões, duplicações ou modificação da dose, frequência ou via de administração) e prevenir problemas relacionados com medicamentos (PRM) na transição de cuidados.⁵ Paralelamente, ainda foi possível perceber como funciona o processo de **Aquisição**, de acordo com a previsão das necessidades do hospital, diariamente, tendo em conta alguns indicadores, nomeadamente o ponto de encomenda, que é definido para cada produto. É ainda de destacar que a escolha do fornecedor de cada medicamento é feita com base em concursos públicos, nacionais ou internos, que ocorrem anualmente.

Entre 20 de março e 3 de abril o estágio decorreu na **FA**, ainda no HPA, onde o papel do farmacêutico hospitalar (FH) passa por dispensar a medicação de acordo com a legislação em vigor e orientações das diferentes patologias e medicamentos associados.² É ainda da responsabilidade do FH incentivar o uso correto do medicamento, bem como informar o doente acerca das condições de conservação inerentes a cada medicamento dispensado.² Para além do que foi referido, a **FA** do HPA disponibiliza ainda um serviço de entrega ao domicílio, apenas para medicamentos que não necessitam de conservação no frio, e sempre após o preenchimento e envio por e-mail de um

formulário com os dados do doente e respetiva morada. Face a esta nova realidade de rutura de vários medicamentos, é ainda possível, e cada vez mais frequente, a venda de medicamentos na **FA**.² No entanto, a venda apenas é permitida se o doente apresentar uma receita médica externa que contenha 3 carimbos de 3 Farmácias Comunitárias diferentes, a confirmar que o medicamento pretendido se encontra em rutura.² Semanalmente, é ainda realizado um inventário de todos os produtos farmacêuticos que fazem parte do armazém da **FA**.²

Entre os dias 4 e 14 de abril, o meu estágio decorreu no HSG. Uma vez que o hospital é bem mais pequeno que o HPA e dispõe de muito menos serviços, foi possível observar com mais calma e atenção tudo o que diz respeito aos circuitos de distribuição de medicamento, nomeadamente **DIDDU** e a **Distribuição tradicional**, bem como o acompanhamento do atendimento na **FA**. Em paralelo, realizei os inventários dos medicamentos da **FA** e dos que necessitam de ser conservados no frigorífico. Além disto, foi-me dada a tarefa de controlar os prazos de validade, tanto do armazém principal, como do armazém da **FA** e ainda dos medicamentos que faziam parte das gavetas da **DIDDU**.

Nas últimas 2 semanas, regressei ao HPA e, para além de continuar a acompanhar o processo de validação das prescrições para **DIDDU**, tive a oportunidade de ajudar na reposição dos estupefacientes que se encontram nos *pyxís* (armazéns avançados de distribuição automatizada, que permitem aos enfermeiros retirarem medicação de acordo com uma prescrição, ficando tudo registado e disponível para consulta por parte do FH) distribuídos por vários pisos do edifício principal. Assim, diariamente, é gerado um relatório com os consumos dos estupefacientes de cada *pyxís* e é da responsabilidade do FH analisar e interpretar esses relatórios, verificando se todas as retiradas foram feitas de acordo com a devida prescrição médica. Quando a dispensa de estupefacientes é feita através destes armazéns avançados (*pyxís*), não é necessário o preenchimento e posterior entrega aos Serviços Farmacêuticos do anexo X (modelo 1509 da Casa da Moeda), sendo por isso importante que em cada retirada esteja devidamente identificado o doente para o qual se destinou o estupefaciente, o médico prescritor, o enfermeiro e o medicamento. Após ser verificada a conformidade de todos os movimentos dos *pyxís*, o FH repõe os estupefacientes num número igual aos que foram retirados até à emissão do relatório. Paralelamente, ainda assisti à atividade na **UPNE**, mais concretamente à produção e acondicionamento de: Vaselina com enxofre a 6%, pomada; Vancomicina 25 mg/ml (2,5%) solução oral e, ainda, Colutório bucal anestésico. Nesta unidade, o FH é responsável pela impressão da Ficha Técnica de Preparação, com os lotes de cada matéria-prima, e respetivos rótulos. Apesar do processo de produção, propriamente dito, do medicamento manipulado, bem como o seu acondicionamento, ser efetuada pelo técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT), é da responsabilidade do FH a supervisão ao longo de todo o processo. Por fim, os SF do CHTS não dispõe de uma unidade de produção de estéreis (UPE), pelo que as bolsas de Nutrição Parentérica (NP) são requisitadas à UPE do Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Diariamente, o serviço de neonatologia, envia a prescrição e respetivos rótulos identificativos para os SF, que reencaminham para UPE do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, que preparam as bolsas de NP e enviam para o HPA.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Pedido à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) - Introdução da insulina degludec

Contextualização:

No arsenal terapêutico do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa existem várias insulinas, nomeadamente a insulina glargina, que é uma insulina de ação prolongada. No entanto, uma médica solicitou à CFT local a introdução de uma nova insulina de ação prolongada, a insulina degludec, apresentando como motivos para este pedido o facto de ser uma mais-valia para os doentes com crises de hipoglicemia, bem como para os doentes que trabalham por turnos. Assim, foi-me pedido, por uma farmacêutica, que averiguasse a necessidade de introdução desta nova Insulina, comparando as características de ambas (glargina e degludec), nomeadamente os seus tempos de semivida e duração de ação, bem como as suas condições de armazenamento antes e após abertura.

Desenvolvimento:

A insulina degludec é uma insulina de ação prolongada que atinge o estado estacionário 2 a 3 dias após a primeira administração, bastante similar com a insulina glargina que alcança o estado estacionário 2 a 4 dias após a administração da primeira dose.^{6,7} No entanto, a insulina degludec apresenta uma variabilidade reduzida ao nível da farmacodinâmica (20% de variação nos níveis de glicose durante um intervalo de 24h após a administração, no estado estacionário), que é consideravelmente inferior à da insulina glargina.⁷ É de realçar ainda as diferenças que apresentam ao nível do tempo de semivida, já que a insulina degludec apresenta um tempo de semivida de cerca de 25 horas, aproximadamente o dobro da insulina glargina.⁸ Estes dois tipos de insulina também se diferenciam devido à sua duração de ação, sendo que a insulina degludec apresenta uma duração de aproximadamente 42h, dentro dos limites da dose terapêutica, que é sensivelmente o dobro da duração correspondente à insulina glargina.⁷

Posto isto, é de notar que os dois tipos de insulina mencionados acima têm características farmacocinéticas e farmacodinâmicas bastante distintas e isto pode ser explicado pelo mecanismo de ação distinto da insulina degludec: após a administração da injeção, os hexâmeros de insulina associam-se para formarem um depósito de vários hexâmeros solúveis agregados e é a partir destes que se libertam os monómeros, de forma lenta e contínua, na circulação, proporcionando assim uma maior duração de ação, bem como uma menor variação dos níveis de glicose no sangue entre administrações.⁹ Isto culmina numa menor ocorrência de crises de hipoglicemia, bem como de hipoglicemia noturna nos doentes tratados com insulina degludec.^{8,9}

Por fim, no que respeita à conservação, a insulina degludec pode ser mantida, após abertura, até um máximo de 8 semanas a uma temperatura inferior a 30°C, com a tampa da caneta colocada, de forma a proteger da luz, ao passo que a insulina glargina deve ser conservada, apenas durante 4

semanas, também a uma temperatura inferior a 30°C, com a tampa colocada e longe da luz ou do calor.^{6,7}

Dadas as diferenças observadas entre os dois tipos de insulina e visto que o pedido para introdução da nova insulina apenas referia os doentes em regime de internamento, foi possível concluir que esta adição ao arsenal de insulinas do CHTS não se apresentava suficientemente vantajosa. Isto porque os níveis de glicemia dos doentes internados são monitorizados regularmente, uma vez que em todos os serviços do hospital estão estabelecidos protocolos de pesquisa de glicemia e posterior regulação e adequação da dose e do tipo de insulina a administrar. Assim, a introdução da insulina degludec não foi aprovada pela CFT local. No entanto, quando se considera o ensinamento ao doente, para posterior administração no domicílio, esta insulina apresenta inúmeras vantagens, especialmente a flexibilidade no horário de administração, devido essencialmente à sua elevada duração de ação.

Conclusão:

Em suma, a insulina degludec, não apresenta vantagens significativas em doentes em regime de internamento, sendo este o motivo pelo qual não foi aprovada pela CFT para este fim. No entanto, devido à sua estabilidade farmacodinâmica, que resulta numa maior flexibilidade posológica, com um menor número de administrações, pode ser bastante benéfica no dia a dia de diabéticos que necessitem da administração regular de insulina no domicílio.

Atividade 2: Utilização de certolizumab para o tratamento de espondilite anquilosante

Contextualização:

Ao abrigo da portaria 99/2022, de 21 de fevereiro, que procedeu à alteração da portaria 48/2016, de 22 de março, os medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil e psoríase em placas são comparticipados a 100%.^{10,11} Naturalmente, os Serviços Farmacêuticos dos hospitais do SNS apenas podem dispensar estes medicamentos caso sejam cumpridos os seguintes critérios: o centro prescriptor estar certificado pela DGS, a prescrição ser efetuada pela respetiva DCI, bem como haver referência ao regime excecional da portaria correspondente. Além disto, o médico prescriptor deve cumprir tanto as normas da DGS como as orientações da CNFT, fornecendo à CFT local toda a informação necessária para a avaliação da prescrição.^{10,11} No seguimento da dispensa destes medicamentos no ambulatório, foi rececionada uma prescrição de Certolizumab para o tratamento de uma doente diagnosticada com espondilite anquilosante. Uma vez que se tratava do início do tratamento e visto que o fármaco escolhido é de primeira linha segundo as orientações da CNFT para esta patologia, apenas era necessária a autorização da Diretora Clínica (DC) do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa. É ainda de salientar que, no formulário entregue à DC, o médico prescriptor referiu que a doente manifestou intenção de engravidar num futuro próximo. Posto isto, foi-me solicitado que procurasse as diferenças entre o certolizumab e o adalimumab em termos estruturais, de

mecanismos de ação, bem como da sua passagem através da barreira placentária e utilização durante a gravidez.

Desenvolvimento:

O adalimumab e o certolizumab são ambos anticorpos monoclonais anti-TNF α que inibem a ligação do TNF α aos seus recetores: p53 (TNF1) e p75 (TNF2), com conseqüente interferência nos processos inflamatórios mediados por citocinas.⁷ No entanto, apresentam diferenças estruturais que lhes conferem diferentes propriedades: o adalimumab é constituído pela porção Fc do anticorpo (região constante/fragmento cristalizável) e pela porção Fab (fragmento de ligação ao antigénio), por outro lado o certolizumab é apenas constituído pela porção Fab ligada a polietilenoglicol (PEG), sendo desprovido do fragmento Fc.^{13,14} É de salientar que é a porção Fc do Adalimumab que confere afinidade para o recetor Fc que medeia o transporte ativo pela barreira placentária. Assim, o certolizumab distingue-se dos outros inibidores do TNF- α , nomeadamente do adalimumab, por não passar através da placenta, devido à ausência da porção Fc do anticorpo.¹³ Além disso, a diferença estrutural mencionada acima é também um fator protetor da citotoxicidade dependente do complemento, bem como da citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos.¹³

Os agentes anti-TNF α foram categorizados pela FDA como classe B quanto ao risco de teratogenicidade, visto que os estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não existem estudos controlados em grávidas, mas é de realçar novamente que o certolizumab é o único que não atravessa a placenta, sendo por isso o único que não expõe o feto ao fármaco.^{12,15} Relativamente ao período de amamentação, os agentes anti-TNF α foram encontrados no leite humano em concentrações inferiores a 1% da concentração sérica da mãe e não foram referidos efeitos adversos nem na produção do leite, nem no lactente, nem é conhecido o grau de absorção destes fármacos pelo feto.¹² Posto isto, o uso destes bloqueadores do TNF α apenas deve ser considerado, tanto na gravidez como na amamentação, caso se observe uma indicação muito forte, ainda assim devem ser evitados até que estejam disponíveis mais dados acerca dos seus efeitos na gravidez.¹²

Conclusão:

O risco de teratogenicidade de um fármaco é um parâmetro fundamental a ser avaliado quando é considerada a sua administração, principalmente a mulheres em idade fértil. No caso desta doente, apesar de não existirem estudos controlados suficientes acerca dos efeitos dos agentes anti-TNF α ao longo da gravidez, é de notar que o médico prescritor teve em conta as diferenças estruturais do certolizumab aquando da escolha do fármaco biológico mais adequado. Isto porque, de todas as opções de bloqueadores TNF- α que tinha disponíveis para prescrição, previstas tanto pela portaria supramencionada como pelas orientações da CNFT, o médico optou pela única opção que não apresenta características que permitam a sua passagem através da placenta. Ainda assim, o início da terapêutica deve ser acompanhado de perto, tanto pelo médico especialista, como pelo farmacêutico hospitalar no momento da dispensa, independentemente do desenrolar do planeamento familiar da doente.

Atividade 3: Isomaltulose na suplementação para o tratamento nutricional dos diabéticos

Contextualização:

Resource Diabet® é um suplemento para o tratamento nutricional de diabéticos e quando me deram a conhecer os suplementos disponíveis nos SF do CHTS, este chamou a atenção particularmente devido à sua fonte de frutose e glicose, a isomaltulose. Assim, uma farmacêutica solicitou a pesquisa acerca deste açúcar, de forma a perceber quais as suas características, bem como as vantagens do seu uso, particularmente neste suplemento.

Desenvolvimento:

A sacarose é um dissacarídeo composto por uma molécula de glicose e uma frutose unidas por uma ligação α_{1-2} , já a isomaltulose é também constituída por uma glicose e uma frutose, mas unidas por uma ligação glicosídica diferente, sendo neste caso uma ligação α_{1-6} . Este açúcar pode ser encontrado, de forma natural, no mel (ou derivados) ou no caldo de cana-de-açúcar, mas também pode ser produzido a partir da sacarose por rearranjo enzimático seguido de cristalização.¹⁶ A ligação α_{1-6} presente na isomaltulose é bem mais estável do que a da sacarose, o que faz com que seja hidrolisada de forma muito mais lenta e completa pelas enzimas intestinais, as isomaltases (a absorção é mais lenta cerca de 50 minutos, quando comparada com a sacarose).^{17,18,19} Devido a esta libertação e conseqüente absorção mais lenta dos monossacarídeos, verifica-se que a glicose no sangue e a resposta à insulina após administração oral aumentam mais lentamente e atingem máximos mais baixos, culminando num Índice Glicémico baixo (32).^{17,20} É ainda de destacar que a absorção da isomaltulose não varia com a matriz nem como a consistência do alimento onde está inserida.¹⁸ Para além do que já foi referido, é de realçar que a isomaltulose apresenta cerca de metade da doçura da sacarose e possui um conteúdo calórico de aproximadamente 4 kcal/g.¹⁹

Relativamente ao uso de Isomaltulose em doentes com Diabetes Mellitus tipo 1, foi possível observar um aumento mais achatado dos níveis de glicose após consumo de Isomaltulose, ou seja, com um pico menor e uma distribuição mais uniforme ao longo do tempo, quando comparada com a glicose.²²

Quanto aos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, é recomendada uma dieta de baixo Índice Glicémico de forma a reduzir a hiperglicemia pós-prandial, para se obter um melhor controlo glicémico.²² Desta forma, o uso da isomaltulose também se revelou vantajoso, uma vez que se observou uma diminuição dos níveis de glicose e da insulina, até cerca de 180 minutos após ingestão de Isomaltulose, em comparação com a sacarose.²²

Conclusão:

Para concluir, as características da isomaltulose, quando comparadas com as da Sacarose, justificam o seu uso no suplemento Resource Diabet®, já que se mostra vantajosa em doentes diabéticos, uma vez que foi observada uma diminuição dos níveis de glicose e insulina, que até culminou na necessidade de menores quantidades de insulina de ação rápida pós-prandial.

É ainda de acrescentar que os benefícios da Isomaltulose não se restringem apenas a pacientes com diabetes. De facto, devido às suas características, este dissacarídeo de absorção lenta pode ser bastante útil em indivíduos saudáveis, nomeadamente na melhoria da performance cognitiva e desportiva, bem como na regulação do peso corporal.²²

Atividade 4 – Utilização *off-label* da Imunoglobulina normal humana (IgHN)

Contextualização:

A Imunoglobulina normal humana (IgHN) é um medicamento hemoderivado composto por imunoglobulina G (IgG), numa pureza mínima de 95%, e anticorpos presentes na população normal, que pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea. É de realçar que as várias marcas que comercializam a IgHN diferem nas características farmacológicas que apresentam, o que pode resultar em reações adversas distintas e ainda diferenças no modo de administração ou velocidade de perfusão.

Ao longo dos últimos anos tem se verificado um aumento da prescrição da IgHN, principalmente para indicações *off-label* e, devido ao encargo financeiro que representa para o SNS, é fulcral que o seu uso seja limitado a situações onde não haja alternativa terapêutica.

Deste modo, sempre que se realiza uma prescrição de IgHN para uma indicação que não consta no respetivo RCM esta carece de: uma autorização por parte da CFT local, bem como da Comissão de Ética da instituição, uma descrição do objetivo clínico, incluindo tempos mínimos e máximos de utilização e esquema posológico, bibliografia que comprove a evidência científica na sua utilização para a respetiva indicação e ainda a identificação das alternativas ao uso da IgHN, caso existam, e as razões para não serem utilizadas.²³

Desenvolvimento:

De forma a uniformizar a utilização da IgHN, nas unidades hospitalares do SNS, a CNFT elaborou um documento com orientações relativamente ao uso deste hemoderivado, com base tanto em níveis de evidência retirados da literatura, como em recomendações médicas e experiência das instituições representadas na CNFT. Assim, é possível encontrar neste documento um quadro com as indicações *off-label* e o benefício associado ao uso da IgHN para a respetiva patologia (benefício provável ou benefício estabelecido).²³

Assim, para além das informações relativas ao modo de administração e respetiva dosagem, ainda é possível encontrar informações como etapas que permitam minimizar o risco individual da utilização deste hemoderivado. Estas etapas passam por: avaliação do risco individual - com base na relação entre os fatores predisponentes e o efeito adverso associado; redução da velocidade de perfusão; avaliação da necessidade de pré-medicação com anti-histamínico, corticosteroide ou AINE, interrompendo a perfusão imediatamente caso se observem efeitos adversos graves. Posteriormente, também se pode avaliar a mudança da via de administração ou ainda mudança de marca da IgHN. Finalmente, é recomendado que se implemente o processo de monitorização de segurança.²³

Relativamente aos efeitos adversos, os que se relacionam com a função renal são os que mais se destacam. Deste modo, as marcas que contêm sacarose na sua formulação necessitam de especial precaução durante e após a administração, aquando da sua utilização, principalmente ao nível dos sintomas como: diminuição do débito urinário, ganho de peso repentino, edema ou taquipneia. É ainda recomendado que se monitorize a função renal antes e durante o tratamento, sempre que se pretende usar uma formulação que contenha sacarose.²³

No seguimento da informação explicada acima, foi realizado um pedido à CFT para a utilização de IgHN num doente com encefalite autoimune seronegativa e, apesar desta patologia não constar no RCM deste hemoderivado, é referida no documento elaborado pela CNFT, com uma indicação *off-label* com benefício provável.²³

Conclusão:

Em suma, cada prescrição de Imunoglobulina normal humana carece do preenchimento do Modelo 1804 da Casa da Moeda, tal como todos os hemoderivados. No entanto, no caso se tratar de uma prescrição para uma indicação *off-label*, necessita ainda de uma autorização por parte da CFT local, com o intuito de assegurar que este hemoderivado, que é um produto escasso, de risco e com um custo bastante elevado, seja utilizado apenas em situações em que não haja alternativa terapêutica.

Atividade 5: Pedido na plataforma SIATS – utilização de upadacitinib num doente com proctite ulcerosa

Contextualização:

A plataforma SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde), disponível no *site* do INFARMED, destina-se aos pedidos de financiamento de medicamentos, por parte do Estado.²⁴ O pedido de autorização do medicamento para um doente específico na plataforma SIATS apenas pode ser realizado pelos Serviços Farmacêuticos das entidades tuteladas pelo Ministério da Saúde e Hospitais das Regiões Autónomas. Este pedido carece de uma caracterização do doente e do tratamento, sendo que a caracterização do tratamento inclui: a duração prevista do tratamento, a indicação terapêutica proposta, com justificação da sua necessidade e ausência de alternativas, a estratégia terapêutica e o historial clínico do doente e observações. Além disto, também é fundamental que se preencha os campos com o custo do medicamento sem IVA (para a duração completa do tratamento).²⁵ Aquando da conclusão do preenchimento de todas as informações relativas ao doente e ao tratamento, é possível anexar-se documentos, como por exemplo o relatório médico.²⁵ Uma vez criado o Pedido de Autorização, este necessita de ser validado pela CFT e pelo Conselho de Administração da respetiva instituição.²⁵ Após estas 2 validações, o pedido fica submetido e aguarda avaliação por parte do INFARMED.²⁵

Desenvolvimento:

Assim, foi rececionado pelos Serviços Farmacêuticos um pedido para o uso de Upadacitinib num doente com diagnóstico de colite ulcerosa com critérios endoscópicos de gravidade. A acrescentar ao pedido, a médica refere que já tentou várias linhas de tratamento para a patologia deste doente, nomeadamente: terapêutica com corticóide endovenoso, infliximab, vedolizumab e, por fim, tofacitinib 10 mg, 2 vezes por dia, no entanto não se observou o efeito pretendido. Assim, foi proposto pela médica o *switch* de inibidor da JAK para Upadacitinib, uma vez que o tofacitinib em dose máxima (10 mg, 2 vezes por dia) já não alcançava o efeito pretendido e também por motivos de segurança. De facto, a colite ulcerosa é uma das indicações que consta no RCM do Upadacitinib, porém, apenas tem participação para uso hospitalar em casos de diagnóstico com Artrite Reumatoide moderada a grave em doentes adultos que são intolerantes ou tiveram resposta inadequada a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs).²⁶ Deste modo, uma vez que está previsto o uso de upadacitinib para o tratamento de colite ulcerosa, mas esta indicação não consta no respetivo relatório Público de Avaliação de Financiamento, foi necessário realizar um pedido de autorização para este doente em específico na plataforma SIATS.²⁶

Conclusão:

Após realização de todo o procedimento relativo ao pedido de autorização da utilização de upadacitinib neste doente, incluindo o parecer positivo da CFT e do Conselho de Administração da instituição, o pedido foi submetido na plataforma SIATS e aguarda apenas da autorização do Infarmed para que o doente possa iniciar o tratamento.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular no âmbito da farmácia comunitária teve lugar na Farmácia Porto, com a duração de aproximadamente 4 meses, tendo início no dia 2 de maio e terminando a 31 de agosto, sob a orientação da Dr. Adriana Osório.

A Farmácia Porto localiza-se na Estrada da Circunvalação, nº 14075, junto à rotunda AEP. A localização geográfica privilegiada da Farmácia Porto representa uma grande vantagem, uma vez que se situa bastante próxima de vários estabelecimentos de saúde, nomeadamente o Hospital CUF, o Hospital Pedro Hispano e ainda o Hospital Magalhães Lemos, que se reflete numa grande afluência diária de variados utentes com perfis diversificados. Para além disso, a farmácia está aberta 24 horas, todos os dias do ano, que se reflete, mais uma vez, num aumento do número de utentes que procuram os seus serviços, diariamente. De facto, tanto a localização como o horário são características que elevam a farmácia, tanto a nível de procura, como a nível da faturação, no entanto, são estas mesmas características que exigem uma maior organização e gestão dos recursos humanos, bem como do espaço físico disponível para armazenamento.

A Farmácia Porto, para além do atendimento personalizado, aconselhamento e dispensa de medicamentos, disponibiliza os seguintes serviços:

- Determinação dos parâmetros bioquímicos, nomeadamente o colesterol total, triglicerídeos e glicemia capilar;
- Medição da pressão arterial;
- Realização de testes rápidos de antigénio da COVID-19;
- Administração de injetáveis, mediante a apresentação da respetiva receita;
- Recolha de medicamentos e embalagens fora do prazo ou uso, através da VALORMED;
- Acompanhamento nutricional e, ainda, de podologia, sujeito a marcação prévia;
- Preparação individualizada da medicação (PIM);
- Entregas ao domicílio;

Além do atendimento habitual ao balcão da farmácia, está ainda disponível o atendimento via Farmadrive.

A Direção Técnica da Farmácia Porto é assumida pela Dr.^a Adriana Osório, que coordena, com o auxílio das farmacêuticas adjuntas: Dr.^a Flávia Vieira e Dr.^a Catarina Silva, uma equipa de mais de 30 farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia.

2. Cronograma das atividades e explicação

Tabela 2 - Atividades desenvolvidas em farmácia comunitária

Atividade	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento dos produtos	X	X	X	X
Controlo de stocks e prazos de validade	X	X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial		X	X	X
PIM (preparação individualizada da medicação)				X
Conferência do receituário e faturação				X
Laboratório de manipulação		X		
Observação de atendimentos		X	X	
Atendimento com supervisão			X	
Atendimento autónomo				X
Formações	X	X	X	X

O meu estágio curricular em farmácia comunitária iniciou com a **receção e conferência de encomendas** e o **armazenamento** dos produtos nos locais adequados.

A **receção e conferência de encomendas** foi importante, primeiramente, para me familiarizar com os sistemas informáticos usados, nomeadamente o Sifarma 2000 e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma. Quando uma encomenda chega à farmácia a primeira abordagem é retirar os produtos que necessitam de ser armazenados no frigorífico, para os acondicionar imediatamente no local correto, verificando sempre a validade, bem como se o número de unidades faturadas corresponde ao número de produtos rececionados. Posto isto, inicia-se a receção e conferência dos restantes produtos, tendo sempre em especial atenção os psicotrópicos, que carecem do preenchimento de um documento interno identificando: o produto através do nome, CNP e respetivo lote, o número de unidades rececionadas, o distribuidor interveniente no processo de transporte, bem como o número da fatura e, por fim, a data e identificação do colaborador que rececionou o psicotrópico.

O **armazenamento** é o procedimento que se segue à receção das encomendas. De facto, a Farmácia Porto dispõe de um *robot* que permite o acondicionamento de, essencialmente, comprimidos, e cápsulas de medicamentos sujeitos receita médica (MSRM), no entanto o *robot* tem um número limite de produtos que consegue armazenar (cerca de 9000). Desta forma, é necessário um *backoffice* devidamente organizado para que os produtos que não se encontram dentro do *robot* estejam igualmente acessíveis. Assim, o *backoffice* tem inúmeras prateleiras e gavetas onde os medicamentos se encontram distribuídos por categorias, nomeadamente: marcas, genéricos, protetores gástricos, anti-diabéticos, produtos de uso ginecológico, entre outros. É de realçar que, sempre que possível, a organização destes dentro da sua categoria é feita por ordem alfabética. A farmácia ainda dispõe de um armazém onde é possível encontrar os excedentes de produtos

expostos, nomeadamente, OTCs, suplementos alimentares e ainda produtos de dermocosmética. É de realçar que, apesar da dimensão e afluência diária de utentes na farmácia, o objetivo é pôr em prática, sempre que possível, o modelo FEFO (*first-expire, first-out*). Além disso, é de notar a importância da realização periódica do **controlo de stocks e prazos de validade**, que também tive a oportunidade de realizar.

No mês de junho foi-me dada a oportunidade de conhecer o **laboratório de manipulação** da Farmácia Porto. Os pedidos de manipulados são feitos através do endereço eletrónico do laboratório ou então, ao balcão, através do preenchimento de um formulário com os dados do utente, sempre acompanhados da receita médica correspondente. O laboratório dispõe de um sistema informático, que armazena todas as fichas de preparação realizadas anteriormente e calcula, automaticamente, a quantidade de matéria-prima a ser usada para a quantidade de manipulado a ser realizada, o PVP do manipulado, tendo em conta os honorários, embalagem e matérias-primas e ainda retira automaticamente do stock todos os materiais e matérias-primas usados. As fichas de preparação necessitam de ser previamente carregadas no sistema informático e são feitas tendo por base o Formulário Galénico Português ou a Farmacopeia Portuguesa, no caso de se tratar de preparações oficiais. Quando se trata de preparações magistrais, é necessário contactar o LEF (Laboratório de Estudos Farmacêuticos) que realiza toda a pesquisa e auxilia na realização da ficha de preparação correspondente ao manipulado. É possível encontrar em anexo (**Anexo 1**) uma lista com os medicamentos manipulados que tive oportunidade de realizar.

O **atendimento** foi a parte mais desafiante de todo o processo de aprendizagem, não só pelos desafios que estão inerentes ao contacto com o utente, mas também porque a farmácia se encontrava no processo de transição de sistemas informáticos, nomeadamente, do Sifarma 2000 para o Novo Módulo de Atendimento Sifarma. Além de desafiante foi uma etapa extremamente construtiva e enriquecedora, tanto a nível pessoal como profissional. Assim, entre os meses de junho, julho e agosto, iniciei o contacto direto com o utente, primeiro ao acompanhar atendimentos de colegas mais experientes, posteriormente através do atendimento com supervisão e, por fim, através do atendimento autónomo. Quando solicitado, ao balcão, também realizava a medição dos parâmetros bioquímicos e/ou pressão arterial, privilegiando o aconselhamento acerca da importância da adesão à terapêutica, bem como a adoção de um estilo de vida saudável.

No último mês de estágio, tive ainda a oportunidade de acompanhar o serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) que, semanalmente, serve inúmeras instituições de saúde, tais como a Casa da Saúde da Boavista, o Centro Social do Padrão da Légua, entre outras. Com o auxílio de um robot semiautomático, a cada dia são preparadas as carteiras que contêm a medicação dos utentes, tendo, sempre, em conta as alterações de medicação por reavaliação médica, regressos ao domicílio, ou outras variáveis que possam condicionar a preparação individualizada da medicação para cada doente.

Os 4 meses de estágio em farmácia comunitária foram enriquecidos com as formações a que tive a oportunidade de assistir, que se encontram elencadas em anexo (**Anexo 2**).

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Medicamento manipulado – Suspensão oral de esomeprazol

Contextualização:

Durante o período em que tive a oportunidade de participar no processo de produção de medicamentos manipulados foi rececionada uma prescrição de uma suspensão oral de esomeprazol 2,5 mg/ml.

Desenvolvimento:

O esomeprazol é um inibidor da bomba de prótons (IBP) que se encontra disponível para administração oral nas seguintes formas farmacêuticas: comprimido gastrorresistente, cápsula gastrorresistente e ainda, como granulado gastrorresistente.²⁷ Estas formas farmacêuticas são, normalmente, bem toleradas pela população, no entanto, quando se trata de pacientes pediátricos, é mais apropriada a administração de formas farmacêuticas líquidas, nomeadamente, suspensões ou soluções.²⁸ Para além disso, tanto os comprimidos, como as cápsulas, ou ainda as saquetas do granulado têm na sua composição entre 10 e 40 mg de substância ativa, o que constitui, no caso de crianças, uma dosagem superior à recomendada para o tratamento. Assim, é mais apropriado a prescrição de suspensões orais de esomeprazol, devido à sua flexibilidade na dose a administrar, bem como na praticidade e facilidade da sua administração em crianças.

Tradicionalmente, a suspensão de esomeprazol é preparada com bicarbonato de sódio a 8,4%, no entanto, o processo é demorado e pode causar problemas devido ao teor em sódio que a suspensão final contém.²⁸ Além disso, a formulação não fica com um sabor muito agradável o que pode dificultar a adesão pediátrica.²⁸ Desta forma, mostra-se bastante vantajoso que exista um veículo suspenso que possa ser adquirido, já pronto, como é o exemplo do SyrSpend SF Alka®.²⁸ Este veículo é um pó constituído por amido (composto maioritário, com função de colocar as partículas do esomeprazol em suspensão), carbonato de cálcio (com função de ajustar o pH da suspensão) e sucralose (com função de adoçante).²⁸ Este veículo, além de apresentar vantagens organolépticas, permite que as partículas fiquem em suspensão por mais tempo, o que facilita o processo de administração. Quanto ao prazo de validade, um manipulado de esomeprazol com SyrSpend SF Alka® pode ter uma validade até 60 dias. No entanto, de acordo com a experiência da Dr.^a Flávia Vieira, farmacêutica adjunta e responsável pelo laboratório de manipulação, o esomeprazol, ao contrário do omeprazol, perde a estabilidade entre 30 e 60 dias após a sua manipulação, que pode ser observado com a mudança de cor. Deste modo, é atribuído um prazo de validade de 1 mês (30 dias) à suspensão de esomeprazol. Além disso, é necessária a sua conservação entre 2 e 8°C.²⁹

Posto isto, foi analisada a prescrição de esomeprazol 2,5 mg/ml e verificou-se que a posologia seria de 1 ml por dia, que corresponde a 2,5 mg de esomeprazol em cada toma. O SyrSpend SF Alka® disponível no laboratório permite a realização de suspensões com um volume final de 100 ml e, apesar, de serem comercializados outros recipientes com SyrSpend SF Alka®, nenhum permite a realização de manipulados com um volume inferior. Uma vez que a posologia indicada na prescrição

era apenas de 1 ml por dia (2,5 mg de esomeprazol) e a validade do manipulado era apenas de 30 dias, ia resultar num desperdício de 70 ml de suspensão de esomeprazol (175 mg de esomeprazol). Assim, de forma a minimizar o desperdício do manipulado, foi alterada a concentração da suspensão a ser preparada, para 1 mg/ml de esomeprazol e, para a posologia se manter, em vez de 1 ml diário, deveria ser administrado à criança 2,5 ml de suspensão, que continha exatamente a mesma quantidade de substância ativa. Esta nova concentração, para além de diminuir o desperdício, em cerca de 45 ml, ainda facilita a medição do volume a administrar na seringa doseadora, uma vez que se trata de um volume maior.

Por fim, é de destacar que o manipulado preparado não é participado, uma vez que não integra na lista de medicamentos manipulados participáveis, de acordo com o Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro.²⁹ A única suspensão oral de IBP participada pelo SNS é a suspensão oral de omeprazol.²⁹

Em anexo (**Anexo 3**) é possível encontrar a ficha de preparação correspondente ao manipulado de esomeprazol 1 mg/ml, bem como o cálculo do respetivo PVP, tendo em conta a matéria-prima utilizada, os materiais da embalagem e ainda os honorários.³¹ É de realçar que no material de embalagem apenas foram cobrados seringa, rótulo e cartonagem porque a suspensão é dispensada na embalagem de plástico que contém o SyrSpend SF Alka®, o que também permite evitar perdas na transferência para outro recipiente.

Conclusão:

De facto, os medicamentos manipulados representam uma grande vantagem na população pediátrica, uma vez que possibilitam a alteração de características, tais como: a via de administração, a concentração e o sabor. Além disso, uma vez que são preparados de acordo com uma prescrição para um doente específico, é possível a realização de um medicamento personalizado, que permite uma gestão do desperdício, bem como, uma diminuição do mesmo.

Além das vantagens dos medicamentos manipulados, aquando da preparação da suspensão de esomeprazol, foi possível conhecer o SyrSpend SF Alka®, bem como as vantagens que estão associadas à sua utilização.

Atividade 2: Linha 1400

Contextualização:

A escassez de medicamentos é um tema atual que se faz sentir em Portugal, sendo considerado um problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde.³² Face a esta problemática, foi criada, ainda durante o período pandémico, a 24 de março de 2020, a linha 1400, uma linha de assistência farmacêutica que tem como objetivo responder às necessidades dos doentes e facilitar a procura pelos medicamentos.³³ Atualmente a linha 1400 encontra-se disponível via chamada telefónica ou online, através do preenchimento de um formulário bastante intuitivo.³⁴ No entanto, apesar do preenchimento do formulário ser totalmente gratuito, a chamada telefónica tem um custo

de 10 cêntimos por minuto, das 9h às 21h, durante os dias úteis, sendo apenas gratuita aos fins de semana, feriados e durante o período noturno.³⁵

Desenvolvimento:

Em primeiro lugar, uma indisponibilidade temporária de medicamentos pode ser distinguida entre falta e rutura.³⁶ Deste modo, falta de um medicamento corresponde a uma indisponibilidade pontual de uma determinada apresentação de um medicamento por um período superior a 12 horas, traduzindo-se na impossibilidade de satisfazer a dispensa, de acordo com a respetiva prescrição.³⁶ Esta falta de medicamento é comunicada pelo distribuidor grossista ou pelos locais de dispensa. Por outro lado, quando se trata de rutura de um medicamento, a comunicação é feita pelo titular de AIM e corresponde a uma indisponibilidade temporária de uma determinada apresentação de um medicamento no mercado nacional.³⁶

De forma a prevenir as falhas de medicamentos e a melhorar a gestão da indisponibilidade dos medicamentos em Portugal, o Infarmed tem implementado algumas medidas, nomeadamente:

- Criação do Projeto “Via Verde do Medicamento” que consiste numa via excecional de aquisição dos medicamentos abrangidos, que pode ser ativada caso as farmácias não tenham stock do medicamento pretendido.³⁷ Após o pedido por esta via, o distribuidor satisfaz o pedido com o stock previamente reservado para este tipo de encomendas, que é definido pelo respetivo titular de AIM.³⁷ Desta forma, a adesão a este projeto pelos diferentes intervenientes no circuito do medicamento, nomeadamente, titulares de AIM, distribuidores grossistas e farmácias tem como objetivo melhorar o acesso dos utentes aos medicamentos que se encontram com disponibilidade reduzida;³⁶
- Criação de linhas de contacto, para que tanto os utentes como os diversos profissionais de saúde possam reportar ao INFARMED as dificuldades de abastecimento de medicamentos;³⁶
- Criação do Gabinete de Disponibilidade do medicamento, cuja função é minimizar o impacto das rupturas de medicamentos previamente notificados;³⁶

É também importante salientar que a indisponibilidade reduzida de vários medicamentos pode ser explicada tendo em conta os vários intervenientes no circuito do medicamento, desde o titular de AIM até ao utente.¹² Assim, é possível apontar como causa destas falhas vários fatores, tais como:

- 1) Fatores a nível da produção: como é o exemplo da escassez dos ingredientes farmacêuticos ativos (API), a centralização da produção ou ainda a deslocação da produção para outros continentes, que pode comprometer o cumprimento do Sistema de Boas Práticas de Fabrico, de acordo com os padrões exigidos a nível europeu.³⁸
- 2) Fatores económicos: pode ser um exemplo de uma causa o facto de cada Estado-Membro (EM), de forma a privilegiar o abastecimento do próprio mercado, criar medidas de incentivo à importação, mas também políticas que restringem a exportação, de forma a colmatar as falhas no acesso dos doentes aos medicamentos que lhes são essenciais;³⁸
- 3) Fatores operacionais: as limitações no acesso ao medicamento para distribuição, bem como a falta de flexibilidade aquando da dispensa pode constituir motivos da indisponibilidade de medicamentos, bem como na impossibilidade de satisfazer as respetivas prescrições;³⁸

4) **Perceção social:** a comunicação alarmista e pouco informada pode gerar uma preocupação desnecessária por parte dos utentes, que culmina numa procura excessiva e tentativa de acumulação em stock de vários medicamentos, o que pode culminar em agravamentos da indisponibilidade destes.³⁸

Ao longo dos primeiros meses de estágio em farmácia comunitária deparei-me com esta realidade de rutura de vários medicamentos, que originava um grande descontentamento por parte dos utentes, uma vez que era impossível a dispensa de todos os produtos que lhes tinham sido prescritos. Assim, pareceu-me apropriado realizar um panfleto informativo (**Anexo 3**) acerca da linha 1400 que facilitasse o acesso dos medicamentos de baixa disponibilidade aos utentes.

Conclusão:

O panfleto foi distribuído por todos os balcões da Farmácia Porto e foi bastante bem recebido por toda a equipa, uma vez que é um suporte físico que auxilia na explicação, durante o atendimento, do que é a linha 1400 e ainda, de como proceder ao preenchimento do formulário.

Atividade 3: Armazenamento correto de medicamentos no domicílio

Contextualização:

No início do meu contacto direto com o utente, aquando da observação de atendimentos de diversos farmacêuticos, reparei na frequência com que realçavam o local correto de armazenamento dos medicamentos que necessitam de ser conservados no frigorífico. Desta forma, era aconselhado ao utente o armazenamento dos medicamentos com características de armazenamento especiais nas prateleiras do frigorífico e nunca na porta, uma vez que é na porta que se verificam maiores variações de temperatura. Desta forma, achei pertinente a realização de um panfleto destinado à educação dos utentes acerca do aprovisionamento de medicamentos no domicílio. Para além da entrega destes panfletos, ao balcão, durante o atendimento, foi-me sugerido que realizasse, no mesmo âmbito, uma publicação para as redes sociais da Farmácia Porto, de modo a aumentar o alcance da informação útil que pretendia transmitir.

Desenvolvimento:

Em primeiro lugar, o meu objetivo com esta atividade é desmistificar o melhor local para o armazenamento de medicamentos no domicílio, bem como alguns cuidados a ter aquando do uso de medicamentos não habituais, após algum tempo de armazenamento. Uma vez que o público-alvo da mensagem a transmitir é a população em geral, optei por transmitir a informação de forma simples e concisa, possibilitando a compreensão de todas as faixas etárias, tanto no formato físico, como no formato digital. É possível encontrar em anexo os documentos relativos ao panfleto (**Anexo 4**) e à publicação nas redes sociais (**Anexo 5**).

Assim, a “farmácia no domicílio” deve conter as seguintes características:

- Ser num local limpo, seco e fresco, ao abrigo da luz.³⁹ Desta forma, locais como a casa de banho ou a cozinha não são aconselhados para o armazenamento de medicamentos, uma vez que estão sujeitos a grandes variações, tanto de humidade como de temperatura.³⁹

- Ser num armário alto e, de preferência, trancado à chave.³⁹ Desta forma, é possível limitar o acesso de crianças, bem como de animais domésticos, evitando acidentes relacionados com o uso indevido de medicamentos.³⁹

- Quanto ao armazenamento de medicamentos que necessitam de acondicionamento especial, a baixas temperaturas, nomeadamente, alguns antibióticos, vacinas ou insulinas, o ideal seria o seu armazenamento nas prateleiras interiores do frigorífico, evitando o acondicionamento na porta.³⁹ Isto, porque a porta é o local do frigorífico mais sujeito a variações de temperatura, bem como o local mais sujeito a possíveis quedas e quebra da embalagem que aprovisiona o medicamento.³⁹

Além do local correto, é importante que os produtos farmacêuticos sejam armazenados dentro da embalagem original, de forma a estarem mais protegidos e com a respetiva identificação, prazo de validade e lote.³⁸ Além disso, é importante manter o folheto informativo disponibilizado pelo INFARMED na respetiva embalagem, para que seja possível consultar todas as informações importantes aquando da sua utilização, nomeadamente, a indicação terapêutica, bem como as advertências, precauções, reações adversas ou ainda o modo correto de utilização.³⁹

Quanto à necessidade do uso de medicamentos não habituais, é fulcral a confirmação de que estes ainda se encontram dentro do prazo de validade, antes da sua utilização.³⁹ Caso o prazo de validade já tenha expirado ou que as suas características organolépticas não estejam conformes, estes não devem ser descartados no lixo comum, devendo o utente entregá-los numa farmácia ou parafarmácia, para que sejam corretamente descartados num contentor VALORMED.³⁹ Além dos medicamentos fora do prazo, é possível rejeitar nos contentores VALORMED os seguintes produtos:

- Medicamentos de uso humano ou veterinário fora do prazo ou que já não são necessários;⁴⁰
- Embalagens de cartão, bem como os folhetos informativos que se encontram a acompanhar os medicamentos;⁴⁰
- Blisters, ampolas, bisnagas ou frascos vazios ou contendo resíduos de medicamentos;⁴⁰
- Acessórios utilizados para facultar a administração de medicamentos como copos ou colheres doseadoras, conta-gotas, bem como inaladores.⁴⁰

No entanto, é de realçar os objetos que não são passíveis de descartar nos contentores VALORMED, nomeadamente:

- Agulhas, seringas ou outros objetos corto-perfurantes;⁴⁰
- Termómetros de mercúrio;⁴⁰
- Material de penso ou cirúrgico, como gaze, compressas, algodão, água oxigenada ou álcool;⁴⁰
- Aparelhos elétricos ou eletrónicos, pilhas e lâmpadas ou, ainda, radiografias.⁴⁰

Conclusão:

O local onde os medicamentos são habitualmente armazenados, no domicílio, nem sempre contém as características corretas. O papel do farmacêutico, além da dispensa de medicamentos e do aconselhamento necessário à sua utilização, incide também no armazenamento correto dos

mesmos. Desta forma, o panfleto e a publicação nas redes sociais surgem como uma medida de educação dos utentes relativamente às características que a “farmácia no domicílio” deve conter. Assim, é possível evitar acidentes relacionados com o uso indevido dos medicamentos, bem como a perda da estabilidade e alteração das características dos mesmos.

Por fim, tendo em conta importância da linha 1400, bem como do local correto de armazenamento dos medicamentos no domicílio, foi-me solicitado, pela Dra. Adriana Osório, que realizasse uma formação interna, acerca das últimas 2 atividades desenvolvidas (atividades 2 e 3 da Secção B).

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1: Os antissépticos da atualidade

Introdução

Uma ferida pode ser caracterizada como um dano à integridade de um tecido biológico, nomeadamente, da pele, membranas mucosas ou ainda tecidos de órgãos, no entanto esta definição ainda não é um consenso.⁴¹ Estes danos de tecidos biológicos podem ser causados por vários tipos de traumas, mecânicos ou químicos.⁴¹

Independentemente do tipo de ferida, o processo de cicatrização dá-se em 3 fases, no entanto, a sua duração e complexidade dependem do tipo e da extensão do tecido danificado.^{41,42,43} Antigamente, pensava-se que estas 3 fase eram distintas e aconteciam de forma sequencial.⁴⁴ Atualmente, pensa-se que que a cicatrização é um mecanismo complexo que começa logo após o momento da lesão e que se prolonga no tempo atravessando as mesmas 3 fases, no entanto estas podem sobrepor-se e ocorrerem em paralelo.⁴⁴

É de realçar que, em condições fisiológicas ditas normais, o processo de cicatrização é extremamente ordenado e eficaz, no entanto, na presença de alguns distúrbios metabólicos ou fisiológicos, nomeadamente a Diabetes Mellitus, insuficiência venosa, insuficiência arterial ou deficiências nutricionais, a eficácia do processo de cicatrização pode ficar comprometida e culminar em feridas crónicas e de difícil cicatrização.^{41,45}

Posto isto, as etapas de cicatrização podem distinguir-se em:

- Fase de hemóstase/inflamação: inicia-se quando ocorre a lesão e tem uma duração de aproximadamente 6 dias.⁴⁶ Nesta fase, o grande objetivo é atingir a hemóstase e, por isso, ocorre vasoconstrição, agregação plaquetária e a ativação das cascatas de coagulação intrínseca e extrínseca.⁴⁶ Quando o organismo atinge a hemóstase, os vasos sanguíneos que tinham sofrido vasoconstrição dilatam permitindo uma chamada de células inflamatórias e mediadores ao local, nomeadamente, neutrófilos e citocinas inflamatórias.⁴⁶ Esta fase é essencial para proteger organismo de patógenos extracelulares, bem como para a remoção de tecido necrótico.⁴⁴
- Fase proliferativa ou de granulação: a segunda fase inicia, geralmente, 5 a 7 dias após a ocorrência da lesão, ainda em paralelo com o final da fase anterior.⁴⁶ É nesta fase que os fibroblastos iniciam a síntese de colagénio, com a formação da nova matriz extracelular (MEC), de forma a estabilizar a ferida e prepará-la para o processo de epitelização.⁴⁶ Ainda nesta fase ocorre a angiogénese, que permite a restauração da rede vascular.^{44,46} Assim, é formado o tecido de granulação, que deve apresentar uma coloração vermelho vivo e um aspeto húmido e brilhante.⁴⁷ Estas características são indicativas de uma granulação saudável.⁴⁷
- Fase de remodelação ou epitelização: nesta última fase, a ferida amadurece, através da reorganização do tecido conjuntivo.⁴⁴ Dá-se então a substituição do colagénio tipo III por colagénio tipo I nos tecidos de granulação e ainda a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos.⁴⁸ Os miofibroblastos são fibroblastos que adquirem um aspeto morfológico e bioquímico de células musculares lisas e são, por isso, responsáveis pela reorganização da matriz extracelular.⁴⁹ Além

disso, são responsáveis pela produção de força mecânica, que culmina na contração da ferida.⁴⁹ Esta fase começa cerca de 2 semanas após a lesão e pode levar mais de 12 meses a estar acabada.⁴⁶

Desta forma, todos os medicamentos ou dispositivos médicos usados ao longo do processo de cicatrização de uma ferida devem: absorver o exsudado excessivo, promover a granulação do tecido, manter a hidratação, fornecendo as melhores condições de cicatrização e ainda, proteger a ferida e prevenir a infeção.^{41,43} Sendo assim, os antissépticos são uma classe de compostos com elevada importância.

Antissépticos

Os biocidas são todos os compostos que têm a capacidade de eliminar microrganismos, nomeadamente bactérias, vírus ou fungos, de determinadas superfícies ou tecidos vivos, podendo distinguir-se em antissépticos ou desinfetantes.^{50,51} Em primeiro lugar, desinfetantes são formulações de substâncias químicas em determinadas concentrações, que conseguem destruir os microrganismos nas suas formas vegetativas e impedir a sua reprodução.⁵¹ Alguns desinfetantes são ainda capazes de atuar sobre os esporos, eliminando-os.⁵¹ Desta forma, com a utilização destes produtos é possível garantir condições de assepsia em espaços (salas, quartos), objetos (instrumentos ou matérias de laboratório) ou componentes do ambiente natural (cursos de água ou solos).⁵¹ Por outro lado, os antissépticos são formulações com substâncias químicas em determinadas concentrações, que têm como objetivo de destruir microrganismos e inibir o seu crescimento, na superfície da pele ou tecidos vivos.^{51,52} As substâncias químicas que constituem os desinfetantes e os antissépticos podem até ser as mesmas, no entanto, os antissépticos estão, normalmente, em concentrações inferiores, de forma a não irritarem a pele ou mucosas onde são aplicados.

Assim, o antisséptico ideal é um composto ou conjunto de compostos com atividade antimicrobiana que deve cumprir os seguintes requisitos:

- Amplo espetro de ação, contra bactérias, vírus ou fungos, incluindo microrganismos resistentes a antibióticos como MRSA (Staphylococcus aureus resistente à meticilina) e VRE (Enterococcus resistente à vancomicina).⁵¹
- Elevada margem de segurança, não causando reações alérgicas, nem dor.⁵¹
- Capacidade de atingir concentrações eficazes no local de ação, de forma rápida, sem potenciarem o aparecimento de resistências.⁵¹
- Baixa citotoxicidade, não apresentado potencial mutagénico, nem carcinogénico.⁵¹
- Absorção sistémica inexistente ou pouco significativa.^{51,52}
- Propriedades físico-químicas adequadas, tais como cor, cheiro, sabor e consistência, adequadas ao local de aplicação a que se destinam.⁵¹
- Atividade contra biofilmes bacterianos.⁵¹

Um biofilme é constituído por um conjunto de microrganismos que se fixa a uma superfície e se multiplica, criando uma matriz polimérica extracelular que os reveste e lhes confere um ambiente

físico-químico apropriado.^{52,53} Além disso, devido à sua organização e ambiente adequado, adquirem a capacidade de resistirem ao hospedeiro, ao ambiente, a outras espécies concorrentes e, ainda, a antibióticos.^{52,53}

- Elevado Índice de Biocompatibilidade (IB), que corresponde a uma relação entre o potencial biocida do antisséptico e o seu nível de toxicidade para queratinócitos e fibroblastos. Desta forma, os antissépticos devem ter um $IB > 1$, que se traduz num amplo espetro de ação, aliado a uma preservação dos fibroblastos do tecido vivo onde foram aplicados, de forma a não impedirem as 3 fases de cicatrização das feridas.^{51,52}

Iodopovidona (PVP-I)

A iodopovidona (PVP-I) é um iodóforo, uma vez que se trata de um complexo formado por polivinilpirrolidona (PVP) e iodo, onde a PVP funciona como um carregador para o iodo, aumentando a sua solubilidade em água, bem como a sua estabilidade.^{52,50,54,55} A PVP-I é um biocida de amplo espetro, eficaz contra bactérias, fungos, vírus e protozoários, eficaz contra o biofilme bacteriano, com uma elevada rapidez de ação e baixa toxicidade, no entanto esta capacidade biocida deve-se essencialmente ao iodo molecular (I_2).^{50,52,54} Apesar da PVP não ter ação bactericida, apresenta elevada afinidade para as membranas celulares dos microrganismos, desta forma tem a capacidade de aumentar a eficiência do iodo, uma vez que o vai libertando, ao longo do tempo, perto do seu local de ação.^{50,52,54,55,57} É de destacar que a sua libertação é potenciada pelo contacto com a pele e mucosas.⁵⁴

Após a libertação do iodo do complexo com a PVP, este vai atuar na estrutura e síntese de proteínas e ácidos nucleicos, através da ligação às porções -SH ou -OH dos aminoácidos das enzimas ou proteínas essenciais aos microrganismos, nomeadamente proteínas estruturais, inativando-as.^{54,55} Apesar do mecanismo de ação da PVP-I ainda não estar totalmente esclarecido, parece estar relacionado com a desestabilização da membrana celular, a desnaturação dos ácidos nucleicos e ainda a inibição de processos celulares vitais, nomeadamente o transporte de eletrões, a respiração celular e ainda a síntese de proteínas.^{50,55}

As soluções de PVP-I são, portanto, recomendadas no tratamento de feridas incisais ou perfurantes, já que têm eficácia, para quase todos os microrganismos abrangidos pelo seu espetro, em menos de 1 minuto.^{51,54} No entanto, não é recomendado o tratamento de feridas crónicas ou de difícil cicatrização com PVP-I, não só porque o seu IB é inferior a 1, mas também porque apresenta citotoxicidade associada à sua utilização prolongada.^{51,54,56}

A PVP-I é contraindicada em: recém-nascidos com menos de 1 mês, no primeiro trimestre da gravidez e de forma prolongada nos 2º e 3º trimestres, bem como de forma prolongada no período de amamentação, em casos de hipertireoidismo ou outras doenças agudas da tiroide.⁵⁴ A sua utilização concomitante com antissépticos derivados do mercúrio também está contraindicada, bem como a sua utilização para desinfeção de material cirúrgico.⁵⁴

Por fim, é de realçar que, apesar da coloração característica das soluções de iodopovidona parecer uma desvantagem quando da sua aplicação, na verdade constitui uma vantagem. Isto porque, à medida que o iodo vai sendo libertado do complexo com a PVP, a coloração acastanhada vai

desvanecendo, sendo, por isso, um indicador da eficácia.⁵⁴ Assim, a coloração castanha a desvanecer pode indicar ao utilizador que a sua eficácia está a diminuir, devendo, portanto, reaplicar a solução o antisséptico.⁵⁴

Gluconato de clorexidina (CHX)

O gluconato de clorexidina (CHX) é um biocida de largo espetro, mais ativo contra bactérias Gram-positivas do que Gram-negativas.^{50,58,59} Algumas bactérias, nomeadamente as micobactérias, apresentam uma resistência intrínseca à clorexidina, uma vez que possuem uma membrana externa impermeável à sua penetração.^{50,58,59} Além disso, o gluconato de clorexidina também não apresenta atividade contra esporos bacterianos.^{58,50,59}

A CHX é classificada como uma biguanida catiónica, desta forma, o seu efeito antimicrobiano passa pela ligação inespecífica aos fosfolípidos, carregados negativamente, das membranas celulares, com consequente integração na membrana.⁵⁸ No entanto, a sua atividade antimicrobiana é dependente da dose, uma vez que, para concentrações entre 0,02 e 0,06%, a CHX apresenta atividade bacteriostática, no entanto para concentrações mais elevadas apresenta ação bactericida.^{59,60} Assim, em concentrações inferiores, a CHX promove a saída de substâncias vitais ao microrganismo, nomeadamente potássio e fósforo, que perturba o seu equilíbrio metabólico e de osmorregulação.^{50,59,60} Desta forma, é inibida a respiração celular e consequentemente o crescimento do microrganismo (ação bacteriostática).^{50,59,60} Por outro lado, para concentrações superiores, a CHX leva à perda da integridade da membrana dos microrganismos, com consequente saída do seu conteúdo celular.^{50,59,60} Dá-se então precipitação do citoplasma que leva à lise e morte celular (ação bactericida).^{50,59,60}

É ainda de realçar que a clorexidina apresenta uma atividade residual bastante elevada, em comparação com outros antissépticos disponíveis, de aproximadamente 48 horas, além de possuir uma elevada capacidade de ligação à pele.⁵⁸

Apesar da clorexidina não ser neutralizada pela presença de matéria orgânica, a sua eficácia é diminuída.^{50,58} Além disso, é de destacar que a presença de surfactantes aniónicos pode inativá-la e causar ressecamento da pele.^{50,58}

Assim, este antisséptico é recomendado para feridas de pequena extensão e não abertas, sendo a sua utilização em feridas crónicas e de difícil cicatrização não recomendada.^{56,58,61} Isto porque o seu IB é inferior a 1.^{56,58,61}

Polihexanida (PHMB)

A hidroclorepolimetilenobiguanida (PHMB), mais conhecida como polihexanida, é um polímero catiónico solúvel em água ou álcool, de amplo espetro, com a capacidade de destruir bactérias, Gram-positivas e Gram-negativas, fungos, protozoários e o biofilme bacteriano.^{51,62,63}

A superfície externa das membranas dos microrganismos é carregada negativamente, desta forma, a PHMB, carregada positivamente, tem a capacidade de se ligar aos fosfolípidos e desorganizar a membrana citoplasmática dos microrganismos.^{51,62,63} Assim, devido ao aumento da permeabilidade da membrana, dá-se a possibilidade de ocorrer rutura da mesma e consequente morte celular.^{51,62,63}

Uma vez que o seu mecanismo de ação de interação com os fosfolípidos da membrana é inespecífico, a PHMB tem bastante afinidade, tanto para as bactérias Gram negativas como Gram positivas.⁶⁴

Ao contrário do que acontece com as membranas dos microrganismos, a PHMB não tem afinidade para as células humanas ou animais, tendo, por isso, uma elevada margem de segurança associada à sua utilização.^{51,62,63} Além disso, variados estudos demonstraram que este polímero não tem absorção sistémica e a probabilidade de causar reações alérgicas, irritabilidade cutânea ou maceração dos tecidos adjacentes é praticamente nula.^{51,64} É ainda de realçar que, uma vez que o seu IB é superior a 1 (entre 1,4 e 1,5), sendo, por isso, recomendada a sua utilização para a limpeza e desinfeção de feridas contaminadas ou infetas, crónicas ou de difícil cicatrização, já que a PHMB não interfere com as etapas de cicatrização, nomeadamente com o processo de granulação, nem provoca a desidratação do leito da ferida.^{51,56,62,63} É também recomendada a sua utilização em queimaduras.⁶⁴

Por fim, a sua eficácia não é modificada pela presença de matérias orgânica, nomeadamente, sangue ou albumina e é eficaz contra os microrganismos abrangidos pelo seu espectro de ação entre 15 e 30 minutos.^{51,62}

Dicloridrato de octenidina (OCT)

O dicloridrato de octenidina (OCT) é um composto catiónico de amplo espectro de ação, sendo eficaz contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, fungos, protozoários, e ainda, contra o biofilme bacteriano.⁵¹ A capacidade biocida da OCT deve-se essencialmente aos 2 centros cationicamente ativos que possui, desta forma, uma vez que tem elevada afinidade para os fosfolípidos e polissacarídeos, liga-se à membrana celular, bem como aos seus constituintes e destrói a função celular, levando à morte dos microrganismos.^{51,65}

Uma vez que a OCT não tem a capacidade de penetrar na pele e /ou mucosas, nem atravessa a barreira placentária, a sua aplicação em grávidas, lactantes, recém-nascidos e bebés prematuros foi comprovada.⁵¹ Além disso, é de destacar a recomendação da sua aplicação em feridas crónicas e de difícil cicatrização, bem como em queimaduras, já que o seu IB é bastante superior a 1 (entre 1,7 e 2,1).^{51,56} Além disso, a sua utilização concomitante com compostos de prata ou polihexanida não está contraindicada, o que corrobora a sua aplicabilidade em feridas crónicas.^{51,56}

Por fim, a sua eficácia não sofre alterações na presença de matéria orgânica e a sua ação biocida é conseguida em apenas 1 minuto.⁵¹

Tabela 3 - Resumo das diferentes propriedades dos antissépticos: PVP-I, CHX, PHMB e OCT (adaptada da referência 66)

Propriedades dos antissépticos	PVP-I	CHX	PHMB	OCT
Espectro de ação	Amplo espectro de atividade contra	Amplo espectro de atividade	Amplo espectro de	Amplo espectro de atividade contra

	bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas, fungos e vírus.	contra bactérias Gram-positivas. Espectro estreito de atividade contra bactérias Gram-negativas, fungos e vírus.	atividade contra bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas. Espectro estreito de atividade contra fungos e vírus.	bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Espectro estreito de atividade contra fungos e vírus.
Atividade contra o biofilme bacteriano	Altamente eficaz na erradicação de biofilmes, incluindo MRSA, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Candida albicans</i> .	Pouco eficaz na erradicação de biofilmes maduros.	Eficaz contra biofilme de MRSA.	Eficaz contra biofilmes de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , MRSA e VRSA.
Tempo para obter eficácia biocida	1 a 3 minutos	5 a 15 minutos	15 a 30 minutos	Aproximadamente 1 minuto
Eficácia na presença de matéria orgânica	Eficácia diminuída na presença de matéria orgânica	Eficácia diminuída na presença de matéria orgânica	Eficácia não diminuída na presença de matéria orgânica	Eficácia não diminuída na presença de matéria orgânica
Índice de Biocompatibilidade	<1 (0,7 – 0,9)	<1 (0,8 – 1,0)	>1 (1,5 – 1,4)	>1 (1,7 – 2,1)
Utilização em grávidas, lactantes e bebés	Contraindicado em bebés com menos de 1 mês, no primeiro trimestre da gravidez, bem como o seu uso prolongado na amamentação e nos 2 ^o e 3 ^o trimestre	Contraindicado em grávidas, lactantes e bebés	Indicação aprovada em recém-nascidos, bebés prematuros, grávidas e lactantes	Indicação aprovada em recém-nascidos, bebés prematuros, grávidas e lactantes

Aplicações recomendadas	Feridas incisais ou cortantes	Feridas pequenas, de preferência não abertas	Feridas crónicas ou de difícil cicatrização; queimaduras	Feridas crónicas ou de difícil cicatrização; queimaduras
--------------------------------	-------------------------------	--	--	--

Resistências aos antissépticos

Tal como acontece para os antibióticos, a tolerância dos antissépticos é medida através dos valores da concentração mínima inibitória (MIC), que é a concentração necessária para inibir 99,9% do crescimento bacteriano, e da concentração mínima bactericida (MBC), que é a concentração necessária para matar 99,9% do total de bactérias.⁶⁷ No entanto, uma vez que os antissépticos são bactericidas, a concentração mais relevante para avaliar a sua eficácia será a MBC.⁶⁷

Os antissépticos são compostos cujo objetivo é a destruição de 99,9% dos microrganismos, após uma só aplicação.⁶⁸ Assim sendo, as concentrações utilizadas devem ser suficientes para atingirem múltiplos alvos e exercerem a ação pretendida.⁶⁸ Quando a exposição ao biocida é feita, erradamente, em concentrações subletais, é possível observar um aumento nos valores das MIC e MBC.⁶⁷ No entanto, isto não se traduz, necessariamente, numa diminuição da eficácia dos biocidas, uma vez que, as concentrações recomendadas dos antissépticos e desinfetantes são bastante superiores às MIC e MBC dos biocidas para espécies abrangidas pelos seus espetros.⁶⁷

Por outro lado, diferente do que acontece com os antibióticos, os biocidas têm locais alvo pouco específicos e, portanto, os mecanismos de resistência que podem desenvolver são, também, pouco específicos.^{19,32} Deste modo, apesar de ainda não serem compreendidos na sua totalidade, é possível que os microrganismos apresentem tolerância aos antissépticos por mecanismos de resistência intrínseca ou adquirida.^{67,68}

- Resistência intrínseca: é uma resistência inerente às bactérias que lhes permite resistir a vários compostos, nomeadamente aos antissépticos.⁶⁸ As resistências intrínsecas podem incluir a diminuição da entrada do biocida nas células, o efluxo aumentado através das bombas de efluxo ou, ainda, a degradação enzimática dos biocidas em produtos menos tóxicos.^{67,68}

Em primeiro lugar, um exemplo deste tipo de resistência é o facto das bactérias Gram-negativas serem mais tolerantes aos antissépticos do que as bactérias Gram-positivas.^{67,68} Isto acontece porque, além da membrana citoplasmática, as bactérias Gram-negativas têm, ainda, uma membrana externa que atua como uma barreira, que diminui a permeabilidade a várias moléculas, nomeadamente aos antissépticos.^{67,68} Desta forma, para os agentes biocidas conseguirem penetrar até ao citoplasma e exercerem a sua ação, por exemplo, através da ligação a proteínas ou ácidos nucleicos, necessitam de atravessar as duas barreiras.^{67,68}

Por outro lado, para haver o efluxo dos biocidas, nas bactérias Gram-negativas, é necessário que os antissépticos atravessem, novamente, as duas membranas, o que apenas é possível mediante a utilização de bombas de efluxo da família RND (Resistance-Nodulation-cell-Division), uma vez que são as únicas a ligar diretamente o citoplasma com o exterior do microrganismo.⁶⁷ É, assim, possível

explicar o aumento das bombas de efluxo RND em espécies bacterianas, nomeadamente *A. Baumannii* e *P. aeruginosa*, com tolerância aumentada aos biocidas catiónicos.⁶⁷

Para além disso, a condição fisiológica das bactérias, nomeadamente a sua integração num biofilme, é, também, responsável por condicionar a eficácia bactericida dos antissépticos.⁶⁸ Isto porque, a penetração dos biocidas no biofilme pode estar limitada ou, ainda, haver a interação entre o biocida e a matriz do biofilme.⁶⁸ Desta forma, há uma diminuição, ou até mesmo, inibição da atividade letal do antisséptico.⁶⁸

- Resistência adquirida: que resulta de mutações no material genético das bactérias, como por exemplo, a alteração de genes já existentes, ou ainda, da absorção de material genético, como por exemplo, a incorporação de plasmídeos, que ocorre por transferência horizontal de genes.⁶⁸

É de destacar que, por exemplo, a PVP-I tem inúmeros locais e modos de ação, que lhe permite atingir, como eficácia um elevado potencial bactericida, sem apresentar resistência ou aumento da tolerância bacteriana.⁶⁶ No entanto, a CHX, uma vez que tem como alvo a membrana celular bacteriana, possibilita o desenvolvimento de mecanismos de resistência que diminuam a sua eficácia.⁴⁷ Posto isto, foram encontradas evidências que apontam para a regulação positiva dos genes que codificam para bombas de efluxo MFS (*major facilitator superfamily*) em *K. Pneumoniae*, como mecanismo de resistência à CHX.⁶⁶

Resistência cruzada ou co-resistência

Além das resistências aos antissépticos, é ainda mais preocupante a possibilidade da utilização dos antissépticos estar a contribuir para o aparecimento de resistência cruzada aos antibióticos.^{19,47} A resistência cruzada é, então, o mecanismo que descreve a adaptação do microrganismo à ação de vários compostos.⁶⁸ É um exemplo de resistência cruzada quando, um único gene, que é integrado no genoma de uma bactéria, codifica para um mecanismo de resistência que lhe confere resistência tanto a antibióticos como antissépticos.⁶⁸ Por outro lado, existe co-resistência, quando os mecanismos que conferem suscetibilidade reduzida aos diferentes compostos são diferentes, mas estão geneticamente ligados.⁶⁸

Uma possível causa para as resistências cruzadas e co-resistências entre antibióticos e biocidas é o facto de alguns biocidas, nomeadamente a CHX, causarem danos na membrana celular e, conseqüentemente, aumentarem a sua permeabilidade.⁶⁷ Com um aumento da permeabilidade da membrana providenciado pelos biocidas, é possível a entrada mais facilitada dos genes AMR (genes de resistência antimicrobiana), através de, por exemplo, plasmídeos, havendo assim transferência horizontal de genes.⁶⁷ No entanto, é de realçar que, para tal acontecer, é necessário que os genes AMR se encontrem no ambiente circundante às bactérias.⁶⁷ Desta forma, é mais provável que as resistências cruzadas derivem de alterações genéticas, por evolução vertical, onde as alterações da expressão dos diferentes genes ocorre como uma adaptação às pressões seletivas causadas pelos agentes biocidas.⁶⁷

Posto isto, a investigação acerca da forma como a utilização dos antissépticos pode levar à resistência cruzada entre antissépticos e antibióticos é fulcral. Isto porque a resistência aos

antibióticos é, um problema de saúde pública que tem consequências graves, nomeadamente na disseminação de estirpes multirresistentes na comunidade.

Novas formulações de antissépticos

A nanotecnologia tem sido uma área bastante investigada, de forma a melhorar a eficácia, bem como a segurança de diferentes antissépticos usados atualmente. Apesar destas novas nanoformulações apresentarem eficácias superiores no tratamento e prevenção de infeções na pele e em feridas, *in vitro*, em comparação com as formulações convencionais, são necessários mais dados acerca das formulações que passam para os ensaios clínicos, para avaliar o seu potencial promissor.

Uma formulação de dicloridrato de octenidina, associada a fosfolípidos (Phospholipon 90G) foi desenvolvida como alternativa à formulação convencional de OCT com fenoxietanol.⁵² Uma vez que a OCT é um composto hidrofóbico, necessita da associação a um solvente orgânico que aumente a sua solubilidade, sendo frequentemente associada ao fenoxietanol.^{52,69} No entanto, o fenoxietanol é o responsável pelos casos de irritação cutânea associados à formulação convencional de OCT, principalmente quando aplicada em feridas abertas ou mucosas.^{52,69} Contrariamente ao fenoxietanol, os fosfolípidos são excipientes neutros e não apresentam efeitos secundários, sendo por isso uma alternativa mais sustentável para aumentar a solubilidade da octenidina.⁶⁹ Assim, com a substituição do fenoxietanol por fosfolípidos, a eficácia antisséptica é mantida, mas a sua aplicação é mais ampla, uma vez que os efeitos adversos associados ao fenoxietanol foram eliminados.^{52,69} Além disso, foi também desenvolvido um sistema inovador de transporte de PHMB, que permite a sua libertação contínua, aumentando, assim, o seu tempo de atividade biocida.^{52,70,71} O sistema desenvolvido é um sistema líquido cristalino (LCS) de monooleato de glicerina e água e as evidências sugerem que poderá ser usado como um transportador bastante eficaz, uma vez que diminui a taxa de libertação da PHMB e manteve uma atividade bactericida elevada, *in vitro*, para contra todas as estirpes bacterianas investigadas, nomeadamente *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis*.^{52,70,71}

Conclusão

Os biocidas vão continuar a ter um papel fundamental na prevenção e controlo de inúmeras infeções, no entanto é necessária a adoção de medidas para que a sua utilização seja benéfica e sustentada.⁶⁸ Por exemplo, quando usados para desinfeção ou antisepsia, a sua concentração deve ser elevada (acima da MIC), de forma a provocar uma destruição rápida e eficaz dos microrganismos.⁶⁸ Desta forma, o biocida vai atingir inúmeros locais-alvo, levando à morte do microrganismo, o que diminui a possibilidade de este desenvolver resistências associadas à sua utilização, bem como resistências cruzadas.⁶⁸ Para além disso, é de realçar o conceito de Índice de Biocompatibilidade, abordado aquando da caracterização dos diferentes antissépticos, uma vez que este é um indicador fundamental para averiguar a utilização do respetivo biocida em feridas crónicas ou de difícil cicatrização.⁵¹ Isto porque, apesar da antisepsia ser fundamental para que não se

desenvolvam infeções graves no local danificado, é importante que o antisséptico escolhido não retarde nem iniba os mecanismos de cicatrização necessários para a reparação do dano.⁵¹

Por fim, o aumento do uso de biocidas, tanto antissépticos, como desinfetantes, é cada vez mais frequente, devido à necessidade de controlo e diminuição das infeções nosocomiais.⁶⁸ Porém, deve haver uma utilização destes compostos de forma consciente, tendo em conta, não só o benefício na inibição da propagação de infeções, mas também, o risco associado à sua utilização.⁶⁸ É de realçar que os riscos associados à utilização de biocidas se prende, não só ao desenvolvimento de resistências ou resistências cruzadas, mas também à sua toxicidade e potencial contaminação ambiental.⁶⁸

No seguimento deste projeto, decidi elaborar uma formação interna, na Farmácia Porto. Ao longo da formação foram abordadas as principais características que distinguem os antissépticos e, conseqüentemente, a que utilização a que se destinam, tendo em conta as respetivas características. Como auxílio para a formação desenvolvi uma apresentação em PowerPoint (**Anexo 7**).

Tema 2: Atropina como estratégia para inibir a progressão da miopia

Introdução

A miopia é uma doença do foro oftalmológico conhecida desde a antiguidade, que tem origem na palavra grega *myopia*, que significa “pisar ou fechar os olhos”.^{72,73} O nome é bastante elucidativo dos sintomas principais desta doença, uma vez que se caracterizam por: visão desfocada ao longe, dor de cabeça, fadiga ocular (“vista cansada”), bem como o ato de semicerrar os olhos para conseguir observar melhor ao longe.^{73,74,75}

Segundo a OMS, a miopia pode ser caracterizada por um erro refrativo que corresponde a $\leq -0,5$ D (dioptrias), enquanto a alta miopia é caracterizada por um erro refrativo ≤ -5 D.^{76,77,78} Além disso, outra característica que permite a distinção entre miopia e alta miopia é o comprimento axial.⁷⁷ Esta medida de comprimento reflete a distância entre a parte posterior e anterior do olho, indicando a medida do globo ocular, como é possível verificar na **figura 1**.⁷⁷ Assim, enquanto um olho normal apresenta de comprimento axial entre 22 e 24 milímetros, um olho com alta miopia tem um comprimento axial de 26 milímetros ou mais.⁷⁷ De facto, a alta miopia é um problema de saúde pública alarmante, devido à sua associação a doenças com potencial de perda irreversível da visão.^{76,78} Além disso, quando este tipo de miopia é associado ao desenvolvimento de alterações degenerativas na mácula, no nervo ótico ou na retina obtém a designação de miopia patológica.^{76,78} Esta última designação representa um fator de risco significativo para outras doenças oculares, tais como: deslocamentos da retina, neovascularização miótica da coroide, degeneração macular miótica, glaucoma e cataratas.^{76,77,79} No entanto, foi possível concluir que mesmo os graus mais baixos de miopia aumentam o risco de doenças oculares, potencialmente causadoras de cegueira, entre as quais deslocamento da retina ou maculopatias.⁷⁸

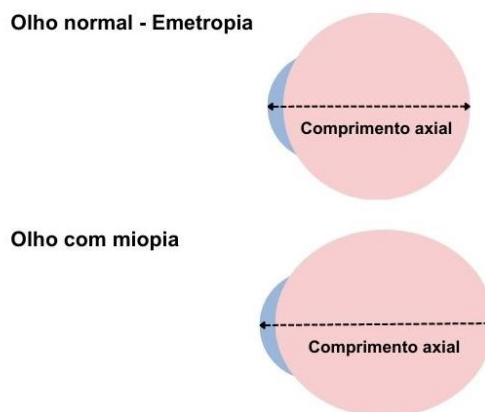


Figura 1 - Medida do comprimento axial (adaptada da referência 80)

Epidemiologia da miopia

A miopia é a doença ocular mais comum do mundo, considerada um problema de saúde pública global que está a aumentar a um ritmo preocupante, uma vez que é uma das principais causas de cegueira, o que representa enormes custos económicos e sociais, devido às complicações que acarretam.^{76,78,79,81,82} A forma como a miopia está a aumentar a sua prevalência leva a crer que, em 2050, aproximadamente 50% da população seja míope, podendo 10% ser atribuídos a alta miopia.^{77,83}

Atualmente, pensa-se que a miopia tem por base uma interação entre um conjunto de fatores genéticos e ambientais (que se podem caracterizar em modificáveis e não modificáveis).⁸³ No entanto, a forma como estes influenciam a progressão da miopia ou a redução da sua prevalência não está definido de forma clara.⁸³

Fatores modificáveis:

- Atividade ao ar livre: foi destacado o papel protetor da atividade ao ar livre na progressão da miopia, uma vez que, a exposição à luz natural estimula a libertação da dopamina, que funciona como um mensageiro que retarda o crescimento axial.^{79,84,85} Além disso, observou-se que a prevalência de miopia aumenta significativamente mais nos meses de Inverno do que no verão, o que pode mais uma vez estar de acordo com o fator protetor do tempo passado ao ar livre.⁷⁹ Variados estudos indicaram que 40 a 80 minutos diários dispendidos ao ar livre resultaram numa diminuição da incidência da miopia infantil.⁸³

- Educação e atividades de leitura e escrita a distâncias próximas: existe evidência considerável de que, crianças com maior literacia tendem a desenvolver mais miopia, sendo a leitura e escrita intensa, a distâncias muito próximas (< 20 centímetros) por períodos contínuos (> 45 minutos), fatores que tendem a aumentar a propensão dos erros de refração característicos da miopia.^{83,85} Aliás, países que apresentam uma prevalência maior de miopia tendem a ser os que apresentam uma maior pressão sobre a educação infantil.⁸⁵

Fatores não modificáveis:

- Idade: a miopia parece progredir mais entre os 8 e os 15 anos e depois começa a abrandar, além disso, uma idade reduzida de início da miopia está associada a uma maior taxa de progressão das patologias associadas a alta miopia, nomeadamente, cataratas, glaucoma, deslocamento da retina e degeneração macular ótica, que são, por sua vez, fatores de risco para a perda irreversível da visão.⁷⁹

- Hereditariedade: filhos de pais míopes têm três vezes maior propensão para desenvolverem miopia, face a filhos de pais não míopes ou de apenas um pai míope.⁸³ Além disso, diversos estudos de coorte revelam que o filho primogénito tem maior tendência para desenvolver miopia que os restantes filhos.⁸⁵

- Raça: Evidências epidemiológicas demonstram ainda uma maior prevalência no leste e sudeste asiáticos, face ao resto do mundo, culminando numa evolução da miopia de cerca de 0,6 D/ano em caucasianos dos 8 aos 15 anos em comparação com uma evolução de cerca de 0,7 D/ano entre os 8 e os 15 anos na população asiática.^{79,85} Foram ainda distinguidas diferenças raciais na prevalência

da alta miopia, sendo aproximadamente entre 2 e 5% na população caucasiana, enquanto que na população asiática a prevalência é superior (5 a 10 %).⁷⁶

Fisiopatologia da miopia

Numa visão emétrepe, a imagem dos objetos observados forma-se na retina, que, por sua vez, transmite ao cérebro, através do nervo ótico uma imagem real do que é observado.⁷⁵ No entanto, um cenário de miopia está associado a um erro refrativo do globo ocular no qual as imagens dos objetos no olho são focadas à frente da retina, incorretamente, o que faz com o que a visão dos objetos ao longe pareça turva, uma vez que a imagem transmitida ao cérebro não é a correta.⁷⁵

Esta doença oftalmológica pode ter diferentes causas, nomeadamente:

- Uma alteração da curvatura da córnea: devido esta deformação da córnea, a imagem dos objetos é formada antes de chegar à retina (a mais frequente);⁷⁵
- Axial: o comprimento do olho é maior do que o comprimento ótico devido a um alongamento axial, excedendo, assim, a distância focal formada pelos seus componentes óticos; geralmente este alongamento axial excessivo acontece devido ao aumento da câmara vítrea.^{75,78} Isto leva a que, mais uma vez, as imagens dos objetos mais distantes se formem antes da retina, o que leva a uma transmissão de imagens turvas ao cérebro.^{75,78}

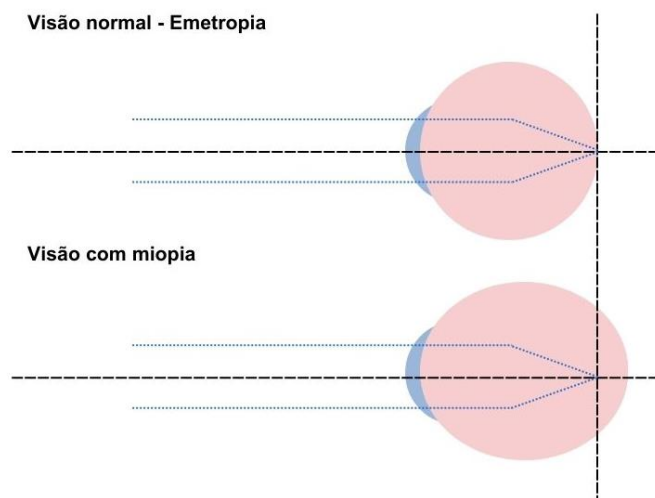


Figura 2 - Refração da luz no olho normal vs olho míope (adaptada da referência 86)

De uma forma mais complexa, a miopia acontece devido a uma série de alterações na esclera, nomeadamente, uma diminuição da sua espessura, que, por sua vez, levam a um aumento do comprimento axial do olho.⁸⁷ De facto, pensava-se que a diminuição da espessura da esclera se devia ao aumento do tamanho do olho, que se refletia no aumento do seu comprimento axial. No entanto, concluiu-se que a diminuição da espessura se deve à perda de tecido escleral.⁸⁷

Além disso, para além da perda de tecido escleral também foram observadas alterações nas características das fibrilas de colagénio, nomeadamente a redução do seu diâmetro, essencialmente no polo posterior do olho.⁸⁷ Este fenómeno deve-se à alteração da proporção dos tipos de colagénio,

havendo uma perda preferencial de colagénio tipo I em comparação com o colagénio do tipo V na esclera dos olhos com miopia.⁸⁷ Também se observou que a diminuição do colagénio na esclera se deve, tanto à redução da sua síntese, como ao aumento da sua degradação.⁸⁷

É ainda de realçar que os GAGs (glicosaminoglicanos) dos proteoglicanos da esclera, ao serem sintetizados com alterações, nomeadamente na sua carga negativa, podem alterar as propriedades mecânicas da esclera. Assim, uma síntese alterada dos GAGs traduz-se numa diminuição dos proteoglicanos que constituem a esclera.⁸⁷

Por fim, foi também observado um aumento da atividade das MMP (metaloproteinases) nos olhos com miopia, em comparação com os olhos emetropes, de cerca de 3 vezes. Isto culmina, mais uma vez, num aumento da degradação de colagénio.⁸⁷

De facto, foi descoberto que os níveis diminuídos do TGF- β (Fator de crescimento transformante – β) na esclera são responsáveis pelas principais alterações metabólicas referidas anteriormente, nomeadamente, na diminuição da síntese de colagénio, bem como na sua degradação, na alteração da síntese dos GAGs e ainda na diminuição da contração celular, por diminuição da diferenciação dos miofibroblastos da esclera.⁸⁷ Todas estas alterações metabólicas culminam na diminuição da espessura da esclera, bem como na perda de tecido escleral, característicos da miopia (**figura 3**).⁸⁷

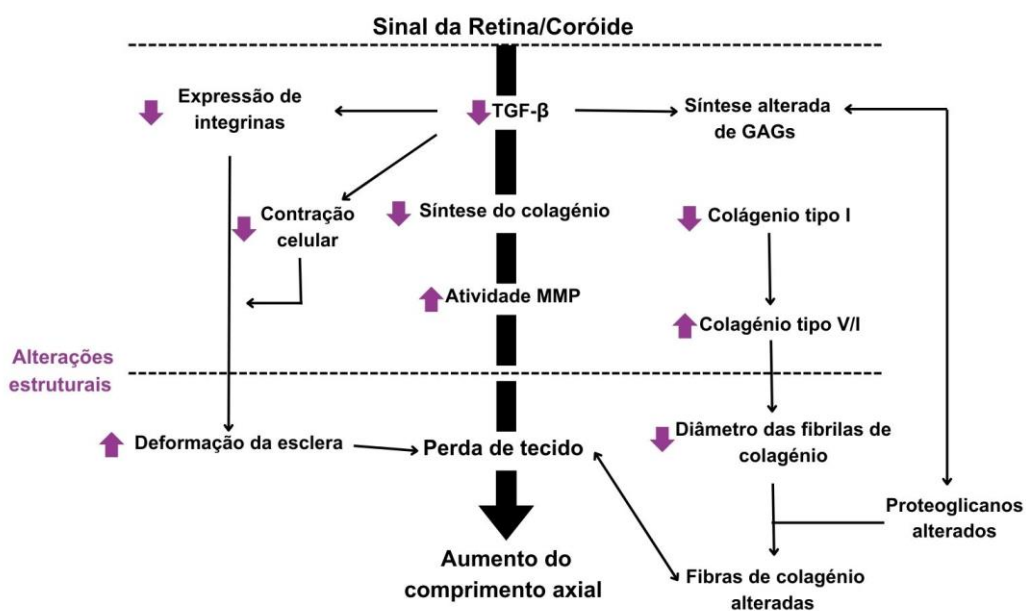


Figura 3 - progressão da miopia (adaptada da referência 87)

Assim, a miopia é resultado de uma interação entre fatores genéticos e ambientais e pode ser retardada por uma variedade de tratamentos, nomeadamente a aplicação de **atropina tópica**, lentes de adição progressiva (PAL), lentes ortoceratológicas e lentes de contacto multifocais.⁷⁹

Atropina – utilização oftalmológica

A atropina foi isolada pela primeira vez das plantas *Atropa belladonna* e *Hyoscyamus niger*, ambas da família Solanaceae, em 1833.^{88,89}

Atropina é o nome que se dá à mistura racémica de (+)-hiosciamina e (-)-hiosciamina, sendo a (-)-hiosciamina o enantiómero farmacologicamente ativo.⁹⁰ Uma vez que a atropina é bastante mais estável do que o enantiómero farmacologicamente ativo, é utilizada a mistura racémica.⁹⁰

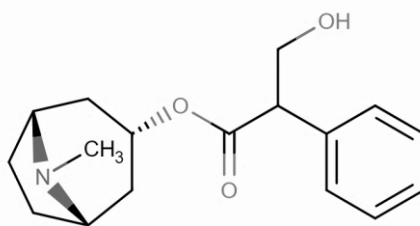


Figura 4 - Estrutura molecular da atropina (adaptada da referência 94)

Segundo a Farmacopeia Portuguesa VIII e a Farmacopeia Europeia 10ª edição, a atropina existe na forma de pó cristalino branco ou quase branco ou de cristais incolores.^{80,91} Relativamente à sua solubilidade, a atropina é ligeiramente solúvel em água, no entanto é bastante solúvel em etanol a 96% e em cloreto de metileno.^{80,91}

Por outro lado, o sulfato de atropina, apesar de ter a mesma aparência da atropina, já apresenta elevada solubilidade tanto na água como no etanol 96%.⁸⁰ Desta forma, o sulfato de atropina é a forma mais usada, uma vez que apresenta elevada solubilidade em água, ao contrário da atropina.⁹²

Mecanismo de ação

A ação da atropina tem por base o bloqueio reversível dos recetores muscarínicos (M1, M2, M3, M4 e M5), competindo com a acetilcolina, bem como com os colinomiméticos, pelo local de ligação.⁹³ Assim, é um antagonista competitivo inespecífico dos recetores muscarínicos, com alta afinidade para os mesmos.^{93,94} Desta forma, antagoniza os efeitos da acetilcolina no músculo liso, tecido cardíaco, glândulas exócrinas e sistema nervoso central.⁹⁵

Farmacodinâmica

Uma vez que a atropina é um antagonista dos recetores muscarínicos, quando instilada no olho, sob a forma de colírio, bloqueia a ação colinérgica do músculo constritor da pupila, o que se reflete em midríase e também atua no músculo ciliar, causando cicloplegia.^{93,96} A midríase consiste na dilatação da pupila, de forma prolongada, que pode culminar em fotofobia, que é uma sensibilidade anormal à luz. É de realçar que, caso seja pretendido reverter o efeito midriático da atropina, basta

a aplicação tópica de um agente miótico, como por exemplo, o carbacol.^{96,97} Já a cicloplegia é a perda da capacidade de acomodação que resulta da paralisia temporária do músculo ciliar.

Além disso, a atropina também pode diminuir a produção de lágrimas.⁹³

Ocasionalmente, doses terapêuticas de atropina, absorvidas de forma sistémica podem causar dilatação dos vasos sanguíneos cutâneos, refletindo-se em vermelhidão e rubor, e ainda, febre, devido à possibilidade de supressão da atividade das glândulas sudoríparas em bebés ou crianças pequenas.⁹⁸

Farmacocinética

A atropina consegue ser bastante bem absorvida tanto no trato gastrointestinal, bem como nas membranas conjuntivas, sendo bem distribuída pelo organismo, exercendo também a sua ação no SNC, uma vez que atravessa a BHE.⁹³ Além disso, a atropina atravessa a barreira placentária e entra na circulação fetal, no entanto não foi encontrada no líquido amniótico.⁹⁸ São encontrados vestígios do fármaco em várias secreções, nomeadamente no leite materno.⁹⁸

A atropina é parcialmente metabolizada pelo fígado e a sua excreção ocorre via renal, sendo que 13 a 50% do fármaco é excretado de forma inalterada.^{95,98} Por fim, a sua metabolização dá origem a noratropina, atropina-n-óxido, tropina e ácido trópico.^{95,98}

A atropina apresenta um tempo de semi-vida de 2 a 4 horas, no entanto aumenta para mais do dobro em idosos e crianças com menos de 2 anos.^{95,98} Além disso, verificou-se que o tempo de semi-vida é ligeiramente mais curto em mulheres, comparativamente com homens (cerca de 20 minutos mais curto).⁹⁵

Relativamente à sua aplicação tópica, via colírio oftálmico, foi observado um tempo de semi-vida de aproximadamente 2,5 horas.⁹⁵

Utilizações

A única solução de atropina disponível no mercado na forma de colírio para utilização oftálmica é o Atropocil®.⁹⁶ Assim, caso seja necessária uma terapêutica com outras concentrações de atropina na forma de colírio para utilização oftálmica, é necessária a requisição de um medicamento manipulado.

O Atropocil®, um colírio para utilização oftálmica com atropina a uma concentração de 1%, está indicado para o tratamento de irites (inflamações da íris), iridociclites (inflamações da câmara anterior e do corpo vítreo anterior), uveítes (inflamações do trato uveal, nomeadamente da íris, corpo ciliar e coróide), esclerites (inflamações da esclera), prevenção de inflamações pós-operatórias da íris e corpo ciliar e, por fim, para a realização de alguns exames oculares, nomeadamente, angiografias e fundoscopias.⁹⁶

Efeitos adversos

Como em qualquer medicamento de aplicação tópica, pode haver o risco de absorção sistémica.⁹⁹ Desta forma, os efeitos da atropina, quando absorvida de forma sistémica passam por *secura* da boca, pele e garganta, resultante da diminuição da secreção das mucosas; inquietação, irritabilidade

ou delírio, devido à estimulação do SNC; taquicardia; rubor na pele facial. É de destacar que, todos os efeitos observados resultam das propriedades antimuscarínicas não seletivas do fármaco.⁹⁹

Atropina na inibição da progressão da miopia

A administração de sulfato de atropina em crianças para a inibir a progressão da miopia é *off-label*, no entanto, a atropina é o fármaco mais estudado para o controlo desta patologia oftálmica, tendo sido realizados vários ensaios clínicos para perceber a sua segurança, bem como a sua eficácia em várias concentrações e períodos de utilização.^{78,100}

Uma vez que a atropina está aprovada para instilação oftálmica de acordo com várias indicações, o seu mecanismo de ação como antagonista competitivo dos recetores muscarínicos já era conhecido. Desta forma, pensou-se que o local de ação da atropina para diminuição da progressão da miopia fossem os recetores muscarínicos do músculo ciliar, uma vez que se pensava que a acomodação excessiva pudesse ser uma das causas da miopia.⁹⁴ No entanto, aquando da realização de estudos de eficácia da atropina na diminuição da progressão da miopia, constatou-se que o local de ação da atropina não seriam os recetores muscarínicos do músculo ciliar, responsáveis pela acomodação, já que, nas aves, a atropina se mostrou eficaz, apesar do mecanismo de acomodação nas aves ocorrer com base em recetores nicotínicos.⁹⁴

O mecanismo de ação não acomodativo da atropina que inibe a progressão da miopia ainda não está totalmente esclarecido, no entanto destacam-se os seguintes mecanismos possíveis:¹⁰¹

- A ligação da atropina aos recetores muscarínicos das células amácrinas da retina, que, levam ao aumento da libertação da dopamina.¹⁰¹ Uma vez que a dopamina é um mediador químico responsável por inibir o crescimento ocular, um aumento da sua libertação leva ao controlo do crescimento ocular, impedindo o seu crescimento anormal, característico do desenvolvimento de miopia.¹⁰¹

- Além disso, a atropina também se liga aos recetores muscarínicos dos fibroblastos que se encontram na esclera e interferem na remodelação escleral.¹⁰¹ Desta forma, a atropina favorece o aumento da espessura da esclera e ainda reduz a produção de matriz celular, bem como a síntese de GAGs.¹⁰¹

Embora não haja ainda um consenso acerca do seu mecanismo de ação exato na diminuição da progressão da miopia, é um facto que a sua ação ao nível da retina, seja de forma direta ou indireta, leva a um aumento da espessura da esclera, que por sua vez impede o crescimento axial desmedido.⁸³

Ensaios clínicos randomizados

A utilização da atropina para o controlo da miopia está a ser explorada desde o final do século XVIII, e foi na década de 1970 que foram realizados os primeiros ensaios nesse âmbito, no entanto o seu uso era limitado devido aos efeitos adversos da atropina.^{78,83} Assim, de forma a avaliar a segurança, bem como a eficácia do fármaco para o controlo desta doença oftalmológica, foram realizados dois ensaios clínicos randomizados, designados *Atropine in the treatment of Myopia (ATOM)*.^{78,83,100,102}

Os dois ensaios foram realizados em momentos temporais diferentes. O segundo teve como base os resultados obtidos do primeiro.⁷⁸ Além disso, ambos utilizaram cerca de 400 crianças asiáticas com diagnóstico prévio de miopia e seguiram o mesmo modelo, composto por 2 fases distintas.^{78,83} Na primeira fase, foi instilada atropina sob a forma de colírio oftálmico, diariamente, em apenas um olho, durante dois anos, com avaliações das respetivas diferenças do erro refrativo, em dioptrias (D), bem como do comprimento axial.^{78,83} A fase 2 tem como objetivo avaliar a evolução da miopia após termino do tratamento, desta forma, consiste em um ano sem administração do fármaco, mas com uma avaliação contínua dos parâmetros que permitem avaliar o grau de miopia das crianças.⁷⁸ Posteriormente, foi realizado outro estudo designado “*Low-concentration Atropine for Myopia Progression*” (LAMP) que tinha como objetivo a avaliação da segurança e eficácia da atropina em baixas concentrações.^{83,103}

- ATOM 1

O primeiro estudo, designado ATOM 1, teve como objetivo a caracterização da segurança e eficácia da atropina, numa concentração de 1%.^{78,83} Como cobaias do ensaio, foram selecionadas cerca de 400 crianças entre os 6 e os 12 anos, com um erro de refração que variasse entre -1 e -6 D.⁸³ No final da fase 1 observou-se, no olho tratado com atropina, um aumento do erro refrativo de $-0,28 \pm 0,92$ D e um aumento do comprimento axial de $0,02 \pm 0,38$ mm, em comparação com o placebo que obteve um aumento do erro refrativo de $-1,20 \pm 0,69$ D e um aumento do comprimento axial de $0,38 \pm 0,38$ mm, como está descrito na **tabela 1**.^{78,83}

Após o período sem instilação de atropina, ou seja, no final da fase 2 do ensaio, verificou-se que, nos olhos sujeitos ao tratamento durante 2 anos, a progressão da miopia foi bastante superior, em comparação com os olhos controlo, o que demonstrou a existência de um efeito ricochete subjacente à terapia com atropina 1%.⁸³

Além do efeito de exacerbação observado, outra grande desvantagem e motivo de abandono do tratamento de crianças tratadas com atropina 1% são os efeitos secundários observados, que decorrem dos efeitos de midríase e cicloplegia, nomeadamente fotofobia e visão turva ao perto.^{78,104}

- ATOM 2

No seguimento do ensaio clínico randomizado ATOM 1, foi realizado um novo estudo, designado ATOM 2, que caracterizou a progressão da miopia aquando da utilização de concentrações mais baixas de atropina.^{78,83,104} Isto porque, o primeiro ensaio concluiu que o colírio de atropina 1% se mostrava bastante eficaz no controlo da progressão da miopia, no entanto apresentava inúmeros efeitos secundários que decorriam da midríase e cicloplegia provocadas pelo fármaco.¹⁰⁴ Este ensaio decorreu com cerca de 400 crianças asiáticas com miopia diagnosticada e erro refrativo ≥ 2 D, divididas numa proporção de 2:2:1 para as concentrações de atropina de 0,5%, 0,1% e 0,01%.^{83,104} Este estudo revelou que existe uma relação entre a dose e a resposta, sendo que quanto maior a dose, maior a resposta ao tratamento. No entanto, mesmo na concentração inferior, de 0,1% houve uma resposta bastante satisfatória. Assim, no final da fase 1 do ATOM 2, foi possível observar

um aumento do erro refrativo de $-0,30 \pm 0,60$ D, $-0,38 \pm 0,60$ D e $-0,49 \pm 0,63$ D nas concentrações de atropina a 0,5%, 0,1% e 0,01%, respetivamente (**tabela 1**).¹⁰⁴

Após o final da fase 2 do ATOM 2 observou-se que, contrariamente à atropina a 1% (ATOM 1), a atropina 0,01% não provocava a exacerbação da miopia e do crescimento ocular.⁷⁸ Desta forma, verificou-se que com a utilização da atropina 0,01% se obtinha um efeito de controlo da miopia mais sustentado, em comparação com as doses mais elevadas utilizadas em ambos os estudos.⁷⁸

Por fim, foi acrescentada uma terceira fase ao ATOM 2, que consistia na reaplicação de atropina 0,01% durante mais 2 anos nas crianças que apresentaram uma progressão da miopia $\geq 0,5$ D.⁷⁸ Desta fase foi possível concluir que o retratamento com atropina 0,01% é tão eficaz como o tratamento primário com atropina 0,01%, uma vez que a progressão da miopia associada ao retratamento (fase 3), foi semelhante à observada na fase 1.⁷⁸

A conclusão do ATOM 2, foi que a atropina a 0,01% tem um efeito clinicamente significativo na progressão da miopia, com a vantagem de não provocar os efeitos adversos característicos da atropina a 1%, nomeadamente a fotofobia e a visão turva ao perto, nem provocar uma exacerbação da progressão da miopia quando o tratamento é cessado (efeito ricochete).^{78,100}

Tabela 4 - Aumento do erro refrativo após fase 1 dos ensaios ATOM 1 e ATOM 2

Atropina 1%	Atropina 0,5%	Atropina 0,1%	Atropina 0,01%	Placebo
$-0,28 \pm 0,92$ D	$-0,30 \pm 0,60$ D	$-0,38 \pm 0,60$ D	$-0,49 \pm 0,63$ D	$-1,20 \pm 0,69$ D

- LAMP

Neste ensaio foi avaliada a segurança e a eficácia de atropina para utilização oftálmica em concentrações de 0,05%, 0,025%, 0,01% e placebo (1:1:1:1) em 438 crianças, entre os 4 e os 12 anos, com miopia diagnosticada e um erro refrativo ≤ -1 D.^{83,103}

Após 1 ano de instilação diária de um colírio de atropina, ou placebo, os resultados obtidos revelaram uma alteração média no erro refrativo de $-0,27 \pm 0,61$ D, $-0,46 \pm 0,45$ D, $-0,59 \pm 0,61$ D e $-0,81 \pm 0,53$ D e uma alteração média no comprimento axial de $0,20 \pm 0,25$ mm, $0,29 \pm 0,20$ mm, $0,36 \pm 0,29$ mm e $0,41 \pm 0,22$ mm, respetivamente (**tabela 2**).^{83,103}

De facto, observa-se uma resposta dose-dependente, sendo a atropina a uma concentração de 0,05% a mais eficaz no controlo da miopia, refletida nos resultados das alterações do erro refrativo, bem como nas alterações do comprimento axial.^{83,103}

Relativamente aos efeitos secundários da atropina em baixas concentrações, é de destacar que foram todas relativamente bem toleradas, uma vez que a qualidade de vida, ao longo do tratamento, das crianças tratadas com as diferentes concentrações de atropina era semelhante às crianças submetidas ao colírio com placebo.

Tabela 5 - Resultados da fase 1 do ensaio LAMP

	Atropina 0,05%	Atropina 0,025%	Atropina 0,01%	Placebo
Erro refrativo	- 0,27 ± 0,61 D	- 0,46 ± 0,45 D	- 0,59 ± 0,61 D	- 0,81 ± 0,53 D
Comprimento axial	0,20 ± 0,25 mm	0,29 ± 0,20 mm	0,36 ± 0,29 mm	0,41 ± 0,22 mm

Conclusão

A atropina é atualmente o fármaco mais extensamente estudado para o controlo da miopia e já é amplamente usada por crianças com diagnóstico de miopia em vários países asiáticos, nomeadamente o Taiwan.^{78,94} No entanto, na Europa e nos EUA tem se observado alguma resistência à sua utilização, principalmente devido à menor prevalência desta patologia nestes locais.⁴ Por outro, esta resistência à sua utilização também se deve aos efeitos secundários característicos deste alcalóide, nomeadamente a midríase, cicloplegia e fotofobia.⁹⁴

Apesar de já existirem inúmeros estudos que avaliam tanto a segurança como a eficácia deste alcalóide na diminuição da progressão da atropina, quase todos se realizaram com asiáticos, uma vez que é a raça que demonstra mais propensão para desenvolver esta patologia, bem como a sua progressão para cenários de alta miopia, ou até, miopia patológica. Assim, são necessários um maior número de estudos, para avaliar o efeito da atropina noutras raças, uma vez que, por exemplo, a cor da íris pode estar relacionada com uma resposta diferente à atropina.¹⁰⁵

No entanto, face aos ensaios analisados e aos resultados apresentados, as concentrações de atropina mais baixas, nomeadamente a concentração de 0,01% mostrou ter um efeito mais sustentado face a concentrações superiores. Isto porque, apesar das concentrações superiores demonstrarem um efeito superior face ao aumento do erro refrativo, bem como ao aumento do comprimento axial, estas apresentavam um potencial de exacerbação da miopia após paragem do tratamento, evoluindo de uma forma mais rápida do que nas crianças tratadas com placebo. Além disso, devido às propriedades antimuscarínicas da atropina, verificava-se, em concentrações superiores, variados efeitos secundários que se refletiam em perda da qualidade de vida das crianças que recebiam este tratamento, resultando em abandono do tratamento.

Por fim, seria bastante vantajoso que se investisse na introdução da atropina a uma concentração inferior no mercado, nomeadamente a uma concentração de 0,01%, que facilitasse a sua aquisição, sem a necessidade da prescrição de um medicamento manipulado.

Para concluir, além da utilização da atropina como inibidor da progressão da miopia infantil, é importante que se adotem também variadas medidas não farmacológicas no âmbito da prevenção do desenvolvimento da miopia. São exemplo dessas medidas não farmacológicas o aumento do tempo ao ar livre, bem como a limitação da duração de atividades, quer de escrita, quer de leitura, ao perto, nas idades mais propensas ao desenvolvimento de miopia infantil, nomeadamente na pré-escola, bem como nos primeiros anos da vida escolar.⁸⁵

Conclusão

Ao longo do meu estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Porto, tive a oportunidade de constatar a importância do farmacêutico junto da comunidade. A promoção da saúde e da literacia em saúde são algumas das principais responsabilidades do farmacêutico comunitário, aliadas ao esclarecimento de todas as questões relacionadas com a utilização correta dos medicamentos e outros produtos de saúde. O contacto direto e diário com a comunidade permite ao farmacêutico a deteção precoce de diversos problemas de saúde, bem como a resolução de problemas menores, o que evita deslocações desnecessárias a outros estabelecimentos de saúde, como centros de saúde ou hospitais. No entanto, cabe ao farmacêutico garantir que possui as ferramentas necessárias para o despiste de problemas maiores que necessitem da intervenção de outros profissionais de saúde especializados. Durante os 4 meses de contínua aprendizagem em farmácia comunitária, aprimorei as minhas capacidades comunicativas, bem como a adequação da linguagem ao utente com quem contactava, para que, no final do aconselhamento, não surgissem dúvidas relacionadas com a utilização ou armazenamento dos medicamentos por ele adquiridos.

Por outro lado, o meu estágio em farmácia hospitalar alertou-me para a importância do farmacêutico na integração de uma equipa multidisciplinar, junto dos restantes profissionais de saúde. Desta forma, o farmacêutico tem como responsabilidade, não só a transmissão de conhecimento acerca do medicamento, mas também a promoção da adesão à terapêutica, bem como a deteção de problemas relacionados como os medicamentos.

Posto isto, todas as vertentes do farmacêutico têm em comum a responsabilidade por assegurar uma terapêutica segura e eficaz, promovendo a adesão à terapêutica, bem como a adoção de hábitos de vida saudáveis.

Ao fim de 5 anos em constante formação, é um privilégio ter a oportunidade de poder continuar a aprender sobre uma profissão tão nobre como é a do farmacêutico.

Bibliografia

- [1] Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa. Relatório de Gestão e Documentos de Prestação de Contas Relativos ao Exercício de 2022 (2023) Disponível em: <https://www.chts.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/4/2023/07/Relatorio-e-Contas-2022.pdf> (acedido em 29 de março de 2023)
- [2] Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (1999) Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmaciahospitalar/> (acedido em 3 de março de 2023)
- [3] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/070-DR_61_94_2ALT.pdf/0e226603-d1b1-4fc1-a14e-028273e91fe8 (acedido em 29 de março de 2023)
- [4] Despacho n.º 10286/2017, de 27 de novembro, Diário da República, 2.ª série, nº 228, 2017, 26721 – 26721.
- [5] Direção Geral de Saúde, Norma 018/2016, de 30/12/2016. Reconciliação da medicação. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/reconciliacao-da-medicao.pdf> (acedido em 16 de março de 2023)
- [6] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento. Lantus-INN insuline glargine. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_pt.pdf
- [7]] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento. Tresiba-INN insuline degludec. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pt.pdf
- [8] Melo, J. D. F. R. (Org.). (2019). Revista Portuguesa de Diabetes. 2019; 14 (1): 11-20.
- [9] Russell-Jones, D., Gall, M. A., Niemeyer, M., Diamant, M., & Del Prato, S. (2015). Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 25(10), 898–905. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.06.005>
- [10] Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. (2016). Diário da República. 1.ª série, nº57, 2016, 912 – 914. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/48-2016-73934158>
- [12] Gerriets, V., Goyal, A., & Khaddour, K. (2022). Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [13] Goel, N., & Stephens, S. (2010). Certolizumab pegol. mAbs, 2(2), 137–147. <https://doi.org/10.4161/mabs.2.2.11271>
- [14] Ellis, C. R., & Azmat, C. E. (2022). Adalimumab. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [15] European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento. Cimzia - Certolizumab. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pt.pdf

- [16] Lina, B. A., Jonker, D., & Kozianowski, G. (2002). Isomaltulose (Palatinose): a review of biological and toxicological studies. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 40(10), 1375–1381. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00105-9](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00105-9)
- [17] Holub, I., Gostner, A., Theis, S., Nosek, L., Kudlich, T., Melcher, R., & Scheppach, W. (2010). Novel findings on the metabolic effects of the low glycaemic carbohydrate isomaltulose (Palatinose). *The British journal of nutrition*, 103(12), 1730–1737. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993874>
- [18] Ang, M., & Linn, T. (2014). Comparison of the effects of slowly and rapidly absorbed carbohydrates on postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus patients: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*, 100(4), 1059–1068. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076638>
- [19] Ahmed, A., Khan, T. A., Dan Ramdath, D., Kendall, C. W. C., & Sievenpiper, J. L. (2022). Rare sugars and their health effects in humans: a systematic review and narrative synthesis of the evidence from human trials. *Nutrition reviews*, 80(2), 255–270. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab012>
- [20] Brunner, S., Holub, I., Theis, S., Gostner, A., Melcher, R., Wolf, P., Amann-Gassner, U., Scheppach, W., & Hauner, H. (2012). Metabolic effects of replacing sucrose by isomaltulose in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind trial. *Diabetes care*, 35(6), 1249–1251. <https://doi.org/10.2337/dc11-1485>
- [21] Ahmed, A., Khan, T. A., Dan Ramdath, D., Kendall, C. W. C., & Sievenpiper, J. L. (2022). Rare sugars and their health effects in humans: a systematic review and narrative synthesis of the evidence from human trials. *Nutrition reviews*, 80(2), 255–270. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab012>
- [22] Maresch, C. C., Petry, S. F., Theis, S., Bosy-Westphal, A., & Linn, T. (2017). Low Glycemic Index Prototype Isomaltulose - Update of Clinical Trials. *Nutrients*, 9(4), 381. <https://doi.org/10.3390/nu904038>
- [23] CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientação 8 maio/2020, Recomendação para a utilização de Imunoglobulina Humana Normal (2020). Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Recomenda%C3%A7%C3%A3o+sobre+utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Imunoglobulina+Humana+Normal/27563b3a-71d3-6698-63a3-4074b0b0c0b9>
- [24] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. SIATS - Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/siats/Login.aspx> (acedido a 18 de abril de 2023)
- [25] Módulo Autorização para Doente Específico do portal SIATS. (2017). Infarmed.pt. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2078092/Manual+do+Utilizador+Externo+M%C3%B3dulo+Autoriza%C3%A7%C3%A3o+para+Doente+Espec%C3%ADfico/c397f326-4f7a-4692-8128-d8ac52c8e334> (Acedido a 19 de abril de 2023)
- [26] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Relatório público de avaliação – Rinvoq (upadacitinib) (2020). Disponível em:

[file:///C:/Users/anabe/Downloads/Relatorio_publico_avaliacao_Rinvoq_ArtReumatoide%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/anabe/Downloads/Relatorio_publico_avaliacao_Rinvoq_ArtReumatoide%20(1).pdf)
(acedido a 18 de abril de 2023)

[27] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Esomeprazol Zentiva. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[28] Polonini, H. C., Silva, S. L., Loures, S., Almy, R., Baland, A., Brandão, M. A. F., & Ferreira, A. O. (2018). Compatibility of proton pump inhibitors in a preservative-free suspending vehicle. *European journal of hospital pharmacy: science and practice*, 25(3), 150–156. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001034>

[29] Fagron. SyrSpend® SF Alka Dry. Fagron.com. Obtido 27 de setembro de 2023, . [Online] Disponível em: https://br.fagron.com/sites/default/files/wysiwyg/folder_syrspendr_sf_alka_dry.pdf
(Acedido a 18 de junho de 2023)

[30] Despacho nº 18694/2010, de 16 de dezembro. (2010). *Diário da República*. 2.ª série, nº242, 2010, 61028 - 61029. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/18694-2010-2283127>

[31] Portaria nº 769/2004 de 1 de julho. (2004). *Diário da República*. 1.ª série, nº153, 2004, 4016-4017. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2004/07/153b00/40164017.pdf>

[32] Estudo da Indisponibilidade do Medicamento em meio ambulatorio. (2019). Infarmed.pt. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1672954/INFARMED_Indisponibilidade+do+medicamento/4e79860a-beea-11b7-80ee-2405971065a6 (Acedido a 5 de julho de 2023)

[33] Linha 1400 recebeu 74 mil chamadas no primeiro ano. (2021). Netfarma.pt. [Online] Disponível em: <https://www.netfarma.pt/linha-1400-recebeu-74-mil-chamadas-no-primeiro-ano/> (Acedido a 5 de julho de 2023)

[34] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Linha 1400. 1400Safe.pt. [Online] Disponível em: <https://www.1400safe.pt/> (Acedido a 5 de julho de 2023)

[35] Circular 0245-2023. (2023) ANF – Associação Nacional das Farmácias. Circular 0245-2023

[36] Gestão da Indisponibilidade do Medicamento. (2019). Infarmed.pt. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1672954/Gest%C3%A3o+da+Indisponibilidade+do+Medicamento_3/98a197d7-835b-4647-b673-a912589fe342 (Acedido a 22 de maio de 2023)

[37] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (2015). Circular Informativa nº 019/CD/100.20.200 - Projeto Via Verde do Medicamento. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a>

[38] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (2019). Circular Normativa nº 072/CD/2019 – Gestão da Indisponibilidade do Medicamento. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2897018/Gest%C3%A3o+da+Indisponibilidade+do+medicamento/53537a2d-23ae-4cd2-b2d0-fd9120fa93ea>

- [39] Medicamentos em casa. (2009). Infarmed.pt. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/11_Medicamentos_em_Casa.pdf/aa215ea6-3113-442b-b800-4034cfc1804b?version=1.1 (Acedido a 20 de junho de 2023)
- [40] Valormed. (2023). Vídeo de sensibilização. Valormed. [Online] Disponível em: <https://valormed.pt/camapnha/video-de-sensibilizacao/> (Acedido a 18 de junho de 2023)
- [41] Herman TF, Bordoni B. Wound Classification. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554456/>
- [42] Ren, H., Zhao, F., Zhang, Q., Huang, X., & Wang, Z. (2022). Autophagy and skin wound healing. *Burns & trauma*, 10, tkac003. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac003>
- [43] Cicatrização mais rápida de feridas. Hartmann. [Online] Disponível em: <https://www.hartmann.info/pt-pt/articles/6/a/why-faster-and-easier-wound-healing-is-simplifying-peoples-lives> (Acedido a 20 de julho de 2023)
- [44] Baron, J. M., Glatz, M., & Proksch, E. (2020). Optimal Support of Wound Healing: New Insights. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 236(6), 593–600. <https://doi.org/10.1159/000505291>
- [45] National Eye Institute, National Institutes of Health. (2013). La Miopía. Nih.gov. https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/health-pdfs/FactsAbout_MYOPIA_SP_2013.pdf
- [46] Ghaly, P., Iliopoulos, J., & Ahmad, M. (2021). The role of nutrition in wound healing: an overview. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 30(5), S38–S42. <https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.5.S38>
- [47] Murphy, C., Atkin, L., de Ceniga, M. V., Weir, D., & Swanson, T. (2022). Integração da Higiene da Ferida numa estratégia proativa de cicatrização de feridas. *Journal of Wound Care*, 31(04).
- [48] Barreto, R., Barrois, B., Lambert, J., Malhotra-Kumar, S., Santos-Fernandes, V., & Monstrey, S. (2020). Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine. *International journal of antimicrobial agents*, 56(3), 106064. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106064>
- [49] Masseno, A. P. B.; Porto, C. D.; Nunes, L. C.; Sequeira, J. L.; Alvarenga, M. A. Miofibroblastos: Revisão de Literatura. *Vet. e Zootec.* 2010 jun.; 17(2): 177-190.
- [50] Williamson, D. A., Carter, G. P., & Howden, B. P. (2017). Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clinical microbiology reviews*, 30(3), 827–860. <https://doi.org/10.1128/CMR.00112-16>
- [51] Babalska, Z. Ł., Korbecka-Paczkowska, M., & Karpiński, T. M. (2021). Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(12), 1253. <https://doi.org/10.3390/ph14121253>
- [52] Hoang, T. P. N., Ghorri, M. U., & Conway, B. R. (2021). Topical Antiseptic Formulations for Skin and Soft Tissue Infections. *Pharmaceutics*, 13(4), 558. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040558>
- [53] Goswami, A. G., Basu, S., Banerjee, T., & Shukla, V. K. (2023). Biofilm and wound healing: from bench to bedside. *European journal of medical research*, 28(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01121-7>

- [54] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Betadine – Solução cutânea. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [55] Povidone-iodine (2010). Drugbank. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06812> (acedido a 26 de julho de 2023)
- [56] Müller, G., & Kramer, A. (2008). Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 61(6), 1281–1287. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn125>
- [57] Capriotti, K., & Capriotti, J. A. (2012). Topical iodophor preparations: chemistry, microbiology, and clinical utility. *Dermatology online journal*, 18(11), 1.
- [58] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Chloraprep. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [59] Karpiński, T. M., & Szkaradkiewicz, A. K. (2015). Chlorhexidine--pharmaco-biological activity and application. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(7), 1321–1326.
- [60] Barrigah-Benissan, K.; Ory, J.; Sotto, A.; Salipante, F.; Lavigne, J.-P.; Loubet, P. Antiseptic Agents for Chronic Wounds: A Systematic Review. *Antibiotics* 2022, 11, 350.
- [61] Newsletter 4. (2014). Schuelke.pt. [Online] Disponível em: http://www.schuelke.pt/wp-content/uploads/newsletters/Newsletter_Schulke_4.pdf (Acedido a: 20 de julho de 2023)
- [62] Grupo de Feridas da ARSC. (2022, outubro 2). Boletim Informativo do Grupo de Feridas da ARSC. Min-saude.pt. <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2023/08/Boletim-Informativo-GF-3-2022.pdf> (acedido em 24 de julho de 2023)
- [63] Santos, V., Santos, A. S., & Menoita, E. (2013). Polihexanida. *Journal of Aging and Innovation*. [Online] Disponível em: <https://journalofagingandinnovation.org/pt/tag/polihexanida/> (Acedido a 24 de julho de 2023)
- [64] Kaehn K. (2010). Polihexanide: a safe and highly effective biocide. *Skin pharmacology and physiology*, 23 Suppl, 7–16. <https://doi.org/10.1159/000318237>
- [65] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Octiset. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [66] Barreto, R., Barrois, B., Lambert, J., Malhotra-Kumar, S., Santos-Fernandes, V., & Monstrey, S. (2020). Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine. *International journal of antimicrobial agents*, 56(3), 106064. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106064>
- [67] Wand, M. E., & Sutton, J. M. (2022). Efflux-mediated tolerance to cationic biocides, a cause for concern. *Microbiology (Reading, England)*, 168(11), 10.1099/mic.0.001263. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001263>
- [68] Elekhrawy, E., Sonbol, F., Abdelaziz, A. et al. Potential impact of biocide adaptation on selection of antibiotic resistance in bacterial isolates. *Futur J Pharm Sci* 6, 97 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00119-w>

- [69] Szostak, K., Czogalla, A., Przybyło, M., & Langner, M. (2018). New lipid formulation of octenidine dihydrochloride. *Journal of liposome research*, 28(2), 106–111. <https://doi.org/10.1080/08982104.2016.1275678>
- [70] Leu, J. S. L., Teoh, J. J. X., Ling, A. L. Q., Chong, J., Loo, Y. S., Mat Azmi, I. D., Zahid, N. I., Bose, R. J. C., & Madheswaran, T. (2023). Recent Advances in the Development of Liquid Crystalline Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 15(5), 1421. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051421>
- [71] Souza, C., Watanabe, E., Borgheti-Cardoso, L. N., De Abreu Fantini, M. C., & Lara, M. G. (2014). Mucoadhesive system formed by liquid crystals for buccal administration of poly(hexamethylene biguanide) hydrochloride. *Journal of pharmaceutical sciences*, 103(12), 3914–3923. <https://doi.org/10.1002/jps.24198>
- [72] Canheto, M. A. R. *Miopia e seus tratamentos. Relatório de estágio para obtenção de Grau de Mestre. Universidade da Beira Interior, 2012*
- [73] Harper, D. myopia. *Online Etymology Dictionary*. [Online] Disponível em: <https://www.etymonline.com/pt/word/myopia> (Acedido a 3 de agosto de 2023)
- [74] National Eye Institute, National Institutes of Health. (2007). *La Miopía*. Nih.gov. [Online] Disponível em: https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/health-pdfs/FactsAbout_MYOPIA_SP_2013.pdf (Acedido a 4 de agosto de 2023)
- [75] Monteiro, M. (2020). *Miopia*. Saudebemestar.pt. [Online] Disponível em: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/ofthalmologia/miopia/> (Acedido a 3 de agosto de 2023)
- [76] Wu, P. C., Chuang, M. N., Choi, J., Chen, H., Wu, G., Ohno-Matsui, K., Jonas, J. B., & Cheung, C. M. G. (2019). Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye (London, England)*, 33(1), 3–13. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0139-7>
- [77] World Health Organization. *The impact of myopia and high myopia*. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
- [78] Kang P. (2018). Optical and pharmacological strategies of myopia control. *Clinical & experimental optometry*, 101(3), 321–332. <https://doi.org/10.1111/cxo.12666>
- [79] Cooper, J., & Tkatchenko, A. V. (2018). A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & contact lens*, 44(4), 231–247. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000499>
- [80] Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France (2019). *European Pharmacopeia Tenth Edition*
- [81] Upadhyay, A., & Beuerman, R. W. (2020). Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye & contact lens*, 46(3), 129–135. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000677>
- [82] Shinojima, A., Negishi, K., Tsubota, K., & Kurihara, T. (2022). Multiple Factors Causing Myopia and the Possible Treatments: A Mini Review. *Frontiers in public health*, 10, 897600. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.897600>
- [83] Dhiman, R., Rakheja, V., Gupta, V., & Saxena, R. (2022). Current concepts in the management of childhood myopia. *Indian journal of ophthalmology*, 70(8), 2800–2815. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2098_21

- [84] Nickla, D. L., Totonelly, K., & Dhillon, B. (2010). Dopaminergic agonists that result in ocular growth inhibition also elicit transient increases in choroidal thickness in chicks. *Experimental eye research*, 91(5), 715–720. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.08.021>
- [85] Jong, M., & Morgan, I. (2021). IMI Fatores de risco para miopia. Myopiainstitute.org. [Online] Disponível em: <https://myopiainstitute.org/wp-content/uploads/2021/06/IMI-2021-clinical-summaries.pdf> (Acedido a 20 de agosto de 2023)
- [86] Santos, M. V. (2022). Resumo de miopia: diagnóstico, tratamento. *Estratégia MED*. [Online] Disponível em: <https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/doencas/resumo-de-miopia-diagnostico-tratamento/> (Acedido a 30 de agosto de 2023)
- [87] McBrien N. A. (2013). Regulation of scleral metabolism in myopia and the role of transforming growth factor-beta. *Experimental eye research*, 114, 128–140. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.01.014>
- [88] Kohnen-Johannsen, K. L., & Kayser, O. (2019). Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(4), 796. <https://doi.org/10.3390/molecules24040796>
- [90] European Food Safety Authority. (2018). Human acute exposure assessment to tropane alkaloids. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5160>
- [49] Imprensa Nacional-Casa da Moeda. (2005). *Farmacopeia portuguesa VIII*. Lisboa
- [92] Atropine Prescribing Information. *Drugs.com*. [Online] Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/atropine.html> (Acedido a 30 de junho de 2023)
- [93] Lopes, V. O., Oliveira, A. G. (2020). Resumo: Atropina. *Sanar*. [Online] Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-atropina-ligas> (Acedido a 20 de agosto de 2023)
- [94] McBrien, N. A., Stell, W. K., & Carr, B. (2013). How does atropine exert its anti-myopia effects? *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 33(3), 373–378. <https://doi.org/10.1111/opo.12052>
- [95] Atropine (2005). *Drugbank*. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00572> (acedido a 26 de julho de 2023)
- [96] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Atropocil. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [97] Fármacos utilizados no tratamento do glaucoma. *Manuais MSD - Versão para profissionais de saúde*. [Online] Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/multimedia/table/f%C3%A1rmacos-utilizados-no-tratamento-do-glaucoma> (Acedido a 19 de agosto de 2023)
- [98] Kanto, J., & Klotz, U. (1988). Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 32(2), 69–78. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1988.tb02691.x>
- [99] Bullimore, M. A., Ritchey, E. R., Shah, S., Leveziel, N., Bourne, R. R. A., & Flitcroft, D. I. (2021). The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology*, 128(11), 1561–1579. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.032>

- [100] Kesarwani, S. S., & Mumbai Group of Paediatric Ophthalmologists and Strabismologists (2019). Consensus statement and guidelines for use of dilute atropine sulphate in myopia control. *Indian journal of ophthalmology*, 67(4), 461–463. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1457_18
- [101] Nafees, S., Akhtar, J., & Kaur, J. (2022). Indian traditional medicinal plants in ophthalmic diseases. *Avicenna journal of phytomedicine*, 12(6), 566–575. <https://doi.org/10.22038/AJP.2022.20345>
- [102] Khanal, S., & Phillips, J. R. (2020). Which low-dose atropine for myopia control?. *Clinical & experimental optometry*, 103(2), 230–232. <https://doi.org/10.1111/cxo.12967>
- [103] Li, F. F., & Yam, J. C. (2019). Low-Concentration Atropine Eye Drops for Myopia Progression. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 8(5), 360–365. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000256>
- [104] Chia, A., Chua, W. H., Cheung, Y. B., Wong, W. L., Lingham, A., Fong, A., & Tan, D. (2012). Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*, 119(2), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.031>
- [105] Papageorgiou, E., Asproudis, I., Maconachie, G., Tsironi, E. E., & Gottlob, I. (2019). The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 257(6), 1061–1078. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04254-w>

Anexos

Anexo 1 - Lista das formações assistidas

Data	Entidade Promotora	Produto/Gama de produtos
03/05	ISDIN	Protetores solares
04/05	Marti-Derm	Linha de despigmentantes
15/05	Mylan	Betadine
23/05	Fortimel	Todos os produtos
25/05	Jaba Recordarti	Guronsan®, Guronenergy
12/06	Raul Vieira	Heel – homeopáticos
19/06	Bene	Iburon gel
26/06	Pharma Nord	Bioactivo e Chromoprecise
28/06	Boiron	Psyllogel e Osmobiotic Flora
03/07	Curaprox	Todos os produtos
04/07	Soha	Todos os produtos
10/07	BBraun	Prontosan. Linovera, Azora
11/07	Uriach	Depuralina
12/07	Hartmann	Tiritas Wound Spray, Compressas, Pensos
14/07	Bioderma	Protetores solares, After sun
17/07	Perrigo	Bio-oil, Jungle, EllaOne, Compeed
20/07	Comestica Ativa	Vichy, Cera-ve, La Roche Posay
24/07	A. Menarini	Kaleid InIBS, Sorlieve

Anexo 2 – Lista dos manipulados realizados

Manipulados realizados
Suspensão oral de nitrofurantoína 0,5%
Enxofre precipitado em vaselina pura 6 %
Mento 1g, Ácido salicílico 4g, Ácido bórico 30g, Talco 300g FSA
Acetonido de triamcinolona 0,3%, lidocaína 2,5% em orabase
Acetonido de tramcinolona 0,1% em orabase
Colírio de Atropocil diluído 0,025% (v/v) - FSA
Solução oral de trimetropim 1% (m/v)
Solução de minoxidil 5% com glicerina
Solução de minoxidil 5% sem glicerina
Solução oral de propranolol 0,5%
Solução aquosa de álcool etílico 50% - FSA
Colírio de Atropocil diluído 0,01% (v/v) - FSA
Suspensão de esomeprazol 1 mg/ml
Solução oral de ácido ursodesoxicólico 50 mg/ml (m/v)
Solução oral de propranolol 0,2%
Ácido salicílico 5% em vaselina purificada (m/m)

Anexo 3 - Panfleto - Linha 1400

LINHA 1400

- ▶ Assistência farmacêutica **gratuita** que funciona todos os dias da semana, durante 24 horas.

PARA QUE SERVE ?

- ▶ Encontrar **medicamentos com disponibilidade reduzida** em 3 concelhos à sua escolha.
- ▶ Obter informações sobre farmácias com serviço 24 horas.



farmáciaporto



ESTRADA DA CIRCUNVALAÇÃO, 14075
4100 - 179 PORTO
TEL: 222 001 782



MEDICAMENTOS ESGOTADOS



LINHA 1400

FORMULÁRIO ONLINE

COMO ACEDER ?



Através do **QR code** pode aceder ao site da linha 1400 e para preencher o formulário online apenas tem que carregar em "aqui".



medicamentos? ligue
1400

- DISPONÍVEL 24H
- DISPONÍVEL EM TODAS AS FARMÁCIAS

Pesquisa de medicamentos de disponibilidade reduzida

Para sua comodidade, preencha o formulário de pesquisa de medicamentos **aqui**.

Localize as Farmácias de Serviço

Selecione Distrito ▾

Selecione Concelho ▾

O QUE NECESSITO PARA PREENCHER ?

Receita médica



O pedido de pesquisa apenas está disponível para **medicamentos sujeitos a receita médica**, pelo que deve ter os respetivos códigos consigo.

- ▶ Apenas é permitido reservar uma embalagem de cada medicamento.

farmáciaporto

Anexo 4 - Ficha de preparação - Suspensão de esomeprazol 1 mg/ml



**Ficha de Preparação de
Medicamentos Manipulados**

Utente	Nome:	Contacto:
Prescritor	Nome:	Contacto:
Anotações		

Medicamento: Suspensão Oral Esomeprazol 1mg/ml (m/V) - FSA	Quantidade: 100 ml	Nº de lote: 2023/07763
Forma farmacêutica: Suspensão		
Composição para 100 ml	Esomeprazol Zentiva 20mg 5 u., Esomeprazol Zentiva 20mg 5 u., Excipientes q.s.p. 100 ml	

Composição:					
Matérias-Primas	Lote	Origem	Qde. para 100 ml	Qde. calculada	Qde. pesada
Esomeprazol Zentiva 20mg	3R00994	Alliance	5 u.	4 u.	
Esomeprazol Zentiva 20mg	3R00994	Alliance	-	1 u.	
AGUA PURIFICADA	23010002	Alvita	c.s.	93,7 ml	
Syrspend SF ALKA	22B04F06381563	Fagron	6,3 g	6,3 g	

Técnica de Preparação:
Calcular a quantidade necessária de Esomeprazol de acordo com a prescrição. Pesar ou medir cada matéria-prima. Se necessário e aplicável, pulverizar em almofariz de porcelana as partículas de Esomeprazol das cápsulas ou grânulos até tomar-se uniforme e finas partículas. Homogeneizar o pó obtido com o SyrSpend® SF Alka no interior do frasco original e que servirá de embalagem de dispensa. Adicionar água purificada ao frasco até alcançar a marca de volume final. Agitar energeticamente. Rotular adequadamente.

Embalagem acondicionamento:			
Material	Tipo	Lote	Origem
Seringa Doseadora	Secundario	216784	Acofarma
Rótulo	Secundario	xx	Farmácia Porto
Cartonagem	Secundario	XX	Medesign

Controlo de qualidade do produto acabado:			
Características	Conforme	Não conforme	Observações
Características organoléticas (cor, cheiro, aspeto geral)			
Quantidade/massa/volume conforme prescrição			
pH 7-11			
Conclusão da verificação	Aprovado		Rejeitado

Prazo de utilização	Condições de conservação
	Conservar no frigorífico; Agitar antes de usar (após reconstituição, a preparação mantém-se estável durante o tempo suficiente para permitir a sua administração).

Operador:		Supervisor:	
------------------	--	--------------------	--

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda				
- Honorários de manipulação				
Forma Farmacêutica	Quantidades	Factor F	Cálculo	Valor
Suspensão	Até 100 ml	5,52	3 x 5,52	16,56
	0 ml Restantes	5,52	0 x 0 x 5,52	0
			Subtotal A	16,56

- Matérias-Primas					
Matéria-prima	Preço unitário	Qde. a usar	Factor multiplic.	Valor	
Esomeprazol Zentiva 20mg	0,099 /u.	4 u.	1,2	0,4752	
Esomeprazol Zentiva 20mg	0,099 /u.	1 u.	1,2	0,1188	
AGUA PURIFICADA	0,0005 /ml	93,7 ml	1,9	0,084	
Syrspend SF ALKA	1,319 /u.	6,3 g	2,2	18,282	
			Subtotal B	18,96	

- Material de embalagem					
Materiais de embalagem	Tipo	Preço por unidade	Qde. utilizada	Factor multiplic.	Valor
Seringa Doseadora	Secundário	0,317	1	1,2	0,38
Rótulo	Secundário	0,2	1	1,2	0,24
Cartonagem	Secundário	0,5	1	1,2	0,6
			Subtotal C	1,22	

Preço de venda ao público do medicamento manipulado		Valor
(A + B + C) x 1,3		47,761815
IVA (6%)		2,87
TOTAL PVP		50,63

Anexo 5 - Publicação nas redes sociais - Armazenamento dos medicamentos em casa

MEDICAMENTOS EM CASA COMO ARMAZENAR?



SABE ONDE ARMAZENAR CORRETAMENTE OS SEUS MEDICAMENTOS?



LOCAL

- Local **limpo, fresco e seco**, ao abrigo da luz;
- Evitar o armazenamento na casa de banho ou cozinha, uma vez que são os locais que, habitualmente, sofrem maiores variações de temperatura e humidade;



CRIANÇAS E ANIMAIS

- De preferência num **armário alto e fechado à chave**, inacessível a crianças e animais domésticos;



CUIDADOS ADICIONAIS

- O armazenamento de medicamentos no frigorífico deve ser feito nas **prateleiras** e nunca na porta, uma vez que a porta é o local do frigorífico mais sujeito a variações térmicas.



PRAZO DE VALIDADE

- Verificar o prazo de validade antes de qualquer utilização;
- Caso o medicamento se encontre fora do prazo de validade, dirija-se a uma farmácia e rejeite-o num contentor **VALORMED**.

Deve guardar os seus medicamentos na embalagem original, juntamente com a respetiva bula.

Anexo 6 - Panfleto - armazenamento dos medicamentos em casa



Anexo 7 - PowerPoint - formação interna: Os antissépticos da atualidade



Antissépticos da atualidade

Feridas. Antissepsia



Num atendimento, se vos fosse solicitado um antisséptico para “desinfetar uma ferida”, qual aconselhavam? Porquê?

Ferida



FASE 1

Hemostase/inflamação

FASE 2

Proliferação/granulação

FASE 3

Remodelação/Epitelização

Desinfetante vs. Antisséptico

Desinfetante



Antisséptico

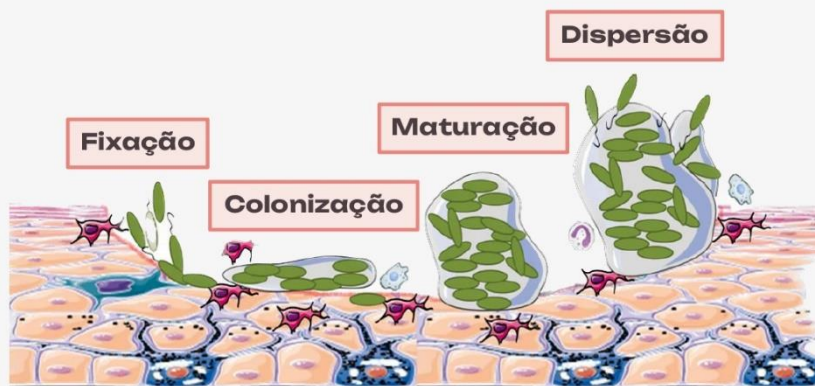


Antissépticos - características

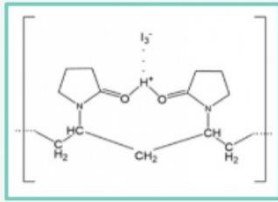
- Ampla atividade microbiana;
- Propriedades físicas e químicas adequadas;
- Baixa toxicidade;
- Não interferência na cicatrização da ferida;
- Atividade contra biofilmes;
- Elevado Índice de Biocompatibilidade;**

Babatska, Z. L., Korbecka-Paczkowska, M., & Karpiński, T. M. (2021). Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(12), 1253. <https://doi.org/10.3390/ph14121253>

Biofilme



01 Iodopovidona (PVP-I)



Agente **biocida** de largo espectro, devido ao iodo molecular (I_2).

Iodóforo: complexo formado por polivinilpirrolidona (PVP) e iodo, onde a PVP funciona como um carregador para o iodo, aumentando a solubilidade em água e a estabilidade.

Mecanismo de ação: Após a libertação do iodo do complexo com a PVP, este vai atuar na estrutura e síntese de proteínas e ácidos nucleicos, através da ligação às porções -SH ou -OH dos aminoácidos das enzimas ou proteínas essenciais aos microrganismos, nomeadamente proteínas estruturais, inativando-as.

01 Iodopovidona (PVP-I)

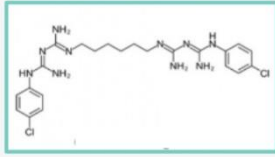
Recomendações:

- tratamento de feridas incisais ou perfurantes (eficácia, para quase todos os microrganismos abrangidos pelo seu espectro, em menos de 1 minuto).
- tratamento de feridas crónicas ou de difícil cicatrização não é recomendado (IB <1 e citotoxicidade associada ao uso prolongado).

Contraindicações: recém-nascidos (≤ 1 mês); 1º trimestre da gravidez e, de forma prolongada, nos 2º e 3º trimestres; aleitamento no caso de tratamento prolongado; em associação com antissépticos derivados de mercúrio.

Precauções: aplicação repetida em grandes superfícies de pele lesada pode levar a uma absorção excessiva de iodo.

02 Gluconato de Clorexidina (CHX)



O efeito antimicrobiano da clorexidina é dependente da dose:

- **Bacteriostático:** concentrações entre 0,02% e 0,06%;
- **Bactericida:** concentrações > 0,12%.

É mais eficaz contra bactérias Gram + do que Gram -. Também apresenta eficácia contra vírus e fungos. Não é eficaz contra organismos **ácido-resistentes**.

Mecanismo de ação: ligação inespecífica aos fosfolípidos, carregados negativamente, das membranas celulares, com consequente integração na membrana.

02 Gluconato de Clorohexidina (CHX)

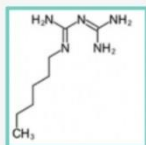
Recomendações:

- tratamento de feridas de pequena extensão e não abertas.
- a sua utilização em feridas crónicas e de difícil cicatrização não é recomendada (IB < 1).

Precauções:

- apesar da sua ação não ser neutralizada pela presença de matéria orgânica, a sua eficácia é diminuída.
- a presença de surfactantes aniónicos pode inativar a CHX e causar ressecamento da pele.

03 Polihexanida (PHMB)



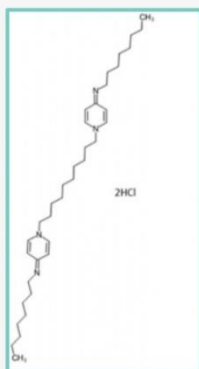
Biocida de amplo espectro de ação contra bactérias Gram positivo, Gram negativo, fungos e vírus.

Mecanismo de ação: superfície externa das membranas dos microrganismos é carregada negativamente, desta forma, a PHMB, carregada positivamente, tem a capacidade de se ligar aos fosfolípidos e desorganizar a membrana citoplasmática dos microrganismos.

Recomendações:

- aplicação em feridas crónicas e de difícil cicatrização recomendada (IB > 1).
- utilização em queimaduras recomendada.

04 Dicloridrato de Octenidina (OCT)



Biocida de amplo espectro de ação contra bactérias Gram positivo, Gram negativo, fungos e vírus.

Mecanismo de ação: possui uma elevada afinidade para os fosfolípidos e polissacarídeos, liga-se à membrana celular, bem como aos seus constituintes e destrói a função celular, levando à morte dos microrganismos

Recomendações:

- aplicação em feridas crónicas e de difícil cicatrização recomendada (IB > 1).
- utilização em queimaduras recomendada.

Comparação – Índice de Biocompatibilidade

O **Índice de Biocompatibilidade** ajuda a escolher o antisséptico certo.

IB > 1: o produto é caracterizado por atividade de amplo espectro contra microrganismos e baixo nível de citotoxicidade contra fibroblastos ou queratinócitos.



Ordem de classificação:

- OCT > PHMB > CHX > PVP-I(pomada) > PVP-I(solução)

Tabela – Resumo das propriedades dos antissépticos

Propriedades	PVP-I	CHX	PHMB	OCT
Espetro de ação	Ampla atividade contra bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas, fungos e vírus.	Ampla atividade contra bactérias Gram-positivas. Espectro estreito de atividade contra bactérias Gram-negativas, fungos e vírus.	Ampla atividade contra bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas. Espectro estreito de atividade contra fungos e vírus.	Ampla atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Espectro estreito de atividade contra fungos e vírus.
Atividade contra o biofilme bacteriano	Altamente eficaz na erradicação de biofilmes, incluindo MRSA, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Candida albicans.	Pouco eficaz na erradicação de biofilmes maduros.	Eficaz contra biofilme de MRSA.	Eficaz contra biofilmes de Staphylococcus aureus, Acinetobacter baumannii, MRSA e VRSA.
Tempo para obter eficácia biocida	1 a 3 minutos	5 a 15 minutos	15 a 30 minutos	Aproximadamente 1 minuto
Eficácia na presença de matéria orgânica	Eficácia diminuída na presença de matéria orgânica	Eficácia diminuída na presença de matéria orgânica	Eficácia não diminuída na presença de matéria orgânica	Eficácia não diminuída na presença de matéria orgânica
Índice de Biocompatibilidade	<1 (0,7 – 0,9)	<1 (0,8 – 1,0)	>1 (1,5 – 1,4)	>1 (1,7 – 2,1)
Utilização em grávidas, lactantes e bebés	Contraindicado em bebés com menos de 1 mês, no primeiro trimestre da gravidez, bem como o seu uso prolongado na amamentação e nos 2º e 3º trimestre	Contraindicado em grávidas, lactantes e bebés.	Indicação aprovada em recém-nascidos, bebés prematuros, grávidas e lactantes	Indicação aprovada em recém-nascidos, bebés prematuros, grávidas e lactantes
Aplicações recomendadas	Feridas incisais ou cortantes	Feridas pequenas, de preferência não abertas	Feridas crónicas ou de difícil cicatrização; queimaduras	Feridas crónicas ou de difícil cicatrização; queimaduras

Nanoformulções

Dicloridrato de octenidina, associado fosfolípidos

Alternativa mais sustentável para aumentar a solubilidade da OCT, sem os efeitos secundários característicos do fenoxietanol, usado convencionalmente.

Sistema líquido cristalino (LCS) de transporte da PHMB

Sistema inovador de transporte da PHMB, que permite a sua libertação contínua, bem como o aumento do seu tempo de atividade biocida.

Referências bibliográficas

- [1] Herman TF, Bordonni B. Wound Classification. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554456/>
- [2] Ren, H., Zhao, F., Zhang, Q., Huang, X., & Wang, Z. (2022). Autophagy and skin wound healing. Burns & trauma, 10, tkac003. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac003>
- [3] Cicatrização mais rápida de feridas. Hartmann. [Online] Disponível em: <https://www.hartmann.info/pt-pt/articles/6/a/why-faster-and-easier-wound-healing-is-simplifying-peoples-lives> (Acedido a 20 de julho de 2023)
- [4] Baron, J. M., Glatz, M., & Proksch, E. (2020). Optimal Support of Wound Healing: New Insights. Dermatology (Basel, Switzerland), 236(6), 593–600. <https://doi.org/10.1159/000505291>
- [5] National Eye Institute, National Institutes of Health. (2013). La Miopia. Nih.gov. https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/health-pdfs/FactsAbout_MYOPIA_SP_2013.pdf
- [6] Ghaly, P., Iliopoulos, J., & Ahmad, M. (2021). The role of nutrition in wound healing: an overview. British journal of nursing (Mark Allen Publishing), 30(5), S38–S42. <https://doi.org/10.12968/bjon.202130.5.S38>
- [7] Murphy, C., Atkin, L., de Ceniga, M. V., Weir, D., & Swanson, T. (2022). Integração da Higiene da Ferida numa estratégia proativa de cicatrização de feridas. Journal of Wound Care, 31(04).
- [8] Barreto, R., Barrois, B., Lambert, J., Malhotra-Kumar, S., Santos-Fernandes, V., & Monstrey, S. (2020). Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine. International journal of antimicrobial agents, 56(3), 106064. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106064>
- [9] Masseno, A. P. B.; Porto, C. D.; Nunes, L. C.; Sequeira, J. L.; Alvarenga, M. A. Miofibroblastos: Revisão de Literatura. Vet. e Zootec. 2010 jun.; 17(2): 177-190.
- [10] Williamson, D. A., Carter, G. P., & Howden, B. P. (2017). Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. Clinical microbiology reviews, 30(3), 827–860. <https://doi.org/10.1128/CMR.00112-16>
- [11] Babalska, Z. Ł., Korbecka-Paczkowska, M., & Karpiński, T. M. (2021). Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 14(12), 1253. <https://doi.org/10.3390/ph14121253>
- [12] Hoang, T. P. N., Ghori, M. U., & Conway, B. R. (2021). Topical Antiseptic Formulations for Skin and Soft Tissue Infections. Pharmaceuticals, 13(4), 558. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040558>
- [13] Goswami, A. G., Basu, S., Banerjee, T., & Shukla, V. K. (2023). Biofilm and wound healing: from bench to bedside. European journal of medical research, 28(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01121-7>

Referências bibliográficas

- [14] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Betadine – Solução cutânea. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [15] Povidone-iodine (2010). Drugbank. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06812> (acedido a 26 de julho de 2023)
- [16] Müller, G., & Kramer, A. (2008). Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 61(6), 1281–1287. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn125>
- [17] Capriotti, K., & Capriotti, J. A. (2012). Topical iodophor preparations: chemistry, microbiology, and clinical utility. *Dermatology online journal*, 18(11), 1.
- [18] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Chloraprep. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [19] Karpinski, T. M., & Szkaradkiewicz, A. K. (2015). Chlorhexidine--pharmaco-biological activity and application. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(7), 1321–1326.
- [20] Barrigah-Benissan, K.; Ory, J.; Sotto, A.; Salipante, F.; Lavigne, J.-P.; Loubet, P. Antiseptic Agents for Chronic Wounds: A Systematic Review. *Antibiotics* 2022, 11, 350.
- [21] Newsletter 4. (2014). Schuelke.pt. [Online] Disponível em: http://www.schuelke.pt/wp-content/uploads/newsletters/Newsletter_Schulke_4.pdf (Acedido a: 20 de julho de 2023)
- [22] Grupo de Feridas da ARSC. (2022, outubro 2). Boletim Informativo do Grupo de Feridas da ARSC. Min-saude.pt. <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2023/08/Boletim-Informativo-GF-3-2022.pdf> (acedido em 24 de julho de 2023)
- [23] Santos, V., Santos, A. S., & Menoita, E. (2013). Polihexanida. *Journal of Aging and Innovation*. [Online] Disponível em: <https://journalofagingandinnovation.org/pt/tag/polihexanida/> (Acedido a 24 de julho de 2023)
- [24] Kaehn K. (2010). Polihexanide: a safe and highly effective biocide. *Skin pharmacology and physiology*, 23 Suppl, 7–16. <https://doi.org/10.1159/000318237>
- [25] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Resumo das Características do Medicamento. Octiset. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [26] Barreto, R., Barrois, B., Lambert, J., Malhotra-Kumar, S., Santos-Fernandes, V., & Monstrey, S. (2020). Addressing the challenges in antiseptics: focus on povidone iodine. *International journal of antimicrobial agents*, 56(3), 106064. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106064>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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

www.ff.up.pt