

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Pedro Afonso Pinto de Oliveira Castro Lopes

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Pedro Afonso Pinto de Oliveira Castro Lopes

Farmácia Porto

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Adriana Osório

Julho de 2024

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, dia 19 de julho de 2024

Pedro Afonso Pinto de Oliveira Castro Lopes

Resumo

O meu estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Porto, de fevereiro a agosto de 2023. No presente relatório, após uma breve contextualização da farmácia, está exposto o cronograma com descrição das tarefas realizadas.

Durante o meu estágio, foram surgindo situações de especial relevo para a minha formação profissional. Assim, estas atividades, assim como a sua relevância, são abordadas com maior pormenor.

Durante a minha passagem pelo serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM), surgiu a necessidade de estudar a literatura acerca da estabilidade dos medicamentos desblisterados e, especialmente, dos comprimidos quebrados.

Por fim, mediante a introdução de um novo medicamento para a osteoporose no mercado nacional, foi-me encarregue a responsabilidade de elaborar uma apresentação sobre o mesmo para realizar formação à equipa da farmácia. Nesta apresentação, foram abordados temas como os biofármacos e os medicamentos biossimilares, o seu posicionamento legal e comercial, e a osteoporose. Realizou-se ainda demonstrações da utilização correta da caneta, visto tratar-se de um medicamento de injeção subcutânea.

Agradecimentos

À equipa excepcional da Farmácia Porto, que sempre me apoiou em tudo o que foi necessário e me incentivou a crescer e desafiar os meus próprios limites.

Ao Professor Fernando Fernandez-Llimos, pela orientação e paciência.

À Catarina, por todos os bons momentos e, ainda mais, pelo apoio nos piores.

Aos meus pais e ao meu irmão, pela paciência eterna, por todos os sacrifícios e pelo apoio incondicional, sem os quais este passo não seria possível.

À minha família, especialmente aos meus avós, fontes de inspiração diária e exemplos do melhor da humanidade.

A todos que, pelas palavras e atos mais simples, contribuíram para o meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Índice geral

Declaração de integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
1. Contexto do Estágio Curricular	1
2. Cronograma de Atividades	2
2.1. Receção de Encomendas e Armazenamento	3
2.2. Organização e Gestão de <i>Stock</i>	3
2.3. Formações Internas	4
2.4. Laboratório de Manipulados	4
2.5. Observação e Atendimento com supervisão	5
2.6. PIM e Receituário	5
2.7. Atendimento sem supervisão	5
3. Atividades desenvolvidas	6
3.1. Atividade 1: Nova Formulação de Suspensão Oral de Ivermectina	6
3.2. Atividade 2: Rastreio de diabetes	7
3.3. Atividade 3: T&V SysGalénica	8
3.4. Atividade 4: Horário Madrugada	10
3.5. Atividade 5: Aconselhamento Farmacêutico	11
Temas de desenvolvimento	12
Tema 1 – Estabilidade de medicamentos desblisterados para PIM	12
1. Contextualização	12
2. PIM na Farmácia Porto	13
3. Estabilidade de medicamentos desblisterados	14
3.1. Ácido acetilsalicílico	15
3.2. Paracetamol	15
3.3. Valproato de Sódio	16

3.4. Furosemida	18
3.5. Levotiroxina	19
3.6. Clozapina	21
3.7. Clonazepam	22
4. Formas farmacêuticas quebradas/parciais	22
5. Conclusões finais	24
Tema 2 – Medicamentos Biossimilares e Teriparatida	25
1. Medicamentos Biossimilares	25
2. Osteoporose	27
3. Teriparatida	29
4. Tratamento com teriparatida	31
5. Formação interna	31
Conclusão global	34
Bibliografia	35
Anexos	42

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas	2
Figura 1 – Exemplo de um <i>blister</i> com a informação necessária	13
Figura 2 – Perfis de dissolução de comprimidos de paracetamol em condições aceleradas	16
Figura 3 – Perfil de dissolução de comprimidos de valproato de sódio armazenados a 25°C	17
Figura 4 – Perfil de dissolução de comprimidos de valproato de sódio armazenados a 2-8°C	17
Figura 5 – Fotodegradação de comprimidos de furosemida	18
Figura 6 – Perfil de dissolução de comprimidos de furosemida	19
Figura 7 – Estabilidade química de comprimidos de levotiroxina em condições de armazenamento diferentes	20
Figura 8 – Perfil de dissolução de duas marcas diferentes de comprimidos de levotiroxina em diferentes condições de armazenamento	20
Figura 9 – Fotografias de comprimidos de clozapina	21
Figura 10 – Estabilidade a 30 dias de 11 medicamentos cardiovasculares fracionados	23
Figura 11 – Micro-heterogeneidade dos medicamentos biológicos	25
Figura 12 – Fatores de risco comuns de osteoporose e seus mecanismos relacionados com a remodelação óssea	28
Figura 13 – Alteração dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea com a administração de teriparatida	30
Figura 14 – Locais e modo de injeção da caneta	32
Anexo I. Ficha de Preparação de Suspensão Oral de Ivermectina 1mg/mL	42
Anexo II. Exemplo de publicações sobre Diabetes nas redes sociais da Farmácia Porto	44
Anexo III. Apresentação sobre medicamentos biossimilares (adaptada)	46

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ADAs - anticorpos antifármacos

AEP - Associação Empresarial de Portugal

ANF - Associação Nacional das Farmácias

AVCs - acidentes vasculares cerebrais

BMD - *bone matrix density*

BMP - proteínas morfogenéticas ósseas

CNP - Código Nacional de Produto

CTX - telopeptídeo C-terminal do colagénio tipo I

DAA - *Dose Administration Aids*

DXA - absorciometria bifotónica de raios X

EMA - Agência Europeia do Medicamento

Hb1Ac - hemoglobina glicada

HMA - Chefes das Agências do Medicamento

HR - humidade relativa

Informed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos

MCA - *Medicines Compliance Aids*

NOAEL - sem efeitos adversos observáveis

OPG – osteoprotegerina

PIM – preparação individualizada de medicação

PINP/P1NP - pró-peptídeo N-terminal do pró-colagénio tipo I

T4 – tetraiodotironina

TRAg - testes rápidos de antigénio

UE – União Europeia

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1. Contexto do Estágio Curricular

O meu estágio curricular realizou-se na Farmácia Porto, de 1 de fevereiro a 16 de agosto de 2023. Localizada na Estrada da Circunvalação, nº 14075, junto da Rotunda da Associação Empresarial Portuguesa (AEP), no Porto, a farmácia está em serviço permanente de 24h por dia, durante todo o ano, e encontra-se num local de acesso privilegiado. Para além de se encontrar num nó de acesso importante para a cidade do Porto, permitindo um influxo tanto de moradores locais, como de qualquer pessoa que encontre em deslocações, a Farmácia Porto encontra-se ainda em proximidade de diversas instituições de saúde, como o Hospital Pedro Hispano, o Hospital Magalhães Lemos, o Hospital CUF Porto e o Instituto CUF Porto. Para além de ter bom acesso por transportes públicos, incluindo uma paragem junto do portão exterior, a Farmácia Porto possui também um parque de estacionamento gratuito, associado ainda a um serviço de FarmaDrive que permite um atendimento sem que o utente precise de sair da sua viatura.

A Diretora Técnica da Farmácia Porto é a Dr.^a Adriana Osório, que realizou a função de monitora do meu estágio curricular, posicionando-se ainda como farmacêuticas substitutas a Dr.^a Flávia Pezella, também responsável pelo Laboratório de Manipulados, e a Dr.^a Catarina Silva. Devido ao funcionamento permanente da farmácia e ao elevado volume de clientes, a equipa da Farmácia Porto é composta por mais de trinta colaboradores, dividindo-se em três principais secções: o *back office*, o *front office* e o departamento de recursos humanos, que também é responsável pelo serviço de PIM, pela conferência do receituário e pela faturação. Dentro de cada secção, cada colaborador tem ainda responsabilidades individuais e coletivas de modo a assegurar o bom funcionamento de todas as vertentes da farmácia.

Para além da dispensa de medicamentos e preparação de medicamentos manipulados, a Farmácia Porto fornece ainda diversos serviços farmacêuticos aos seus utentes, nomeadamente: serviço de PIM/combidose, providenciado a instituições de saúde e lares com protocolo com a farmácia; entrega ao domicílio; Programa Valormed® para recolha de

medicamentos; administração de injetáveis, mediante a apresentação de receita médica; testes de parâmetros bioquímicos, como a glicemia capilar, a tensão arterial e determinação do nível de triglicérides e colesterol total; testes rápidos de antígeno para SARS-CoV-2 (TRAg); consultas de podologia, nutrição e dietética, mediante agendamento e/ou durante períodos anunciados; ecografias para grávidas, em determinados períodos.

2. Cronograma de Atividades

A Tabela 1 consiste no cronograma geral das tarefas realizadas durante o estágio.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas

	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago
Receção de Encomendas e Armazenamento							
Organização e Gestão de Stock							
Formações Internas							
Laboratório de Manipulados							
Observação e Atendimento com Supervisão							
PIM e Receituário							
Atendimento sem Supervisão							
Tema 2, formação interna							

2.1. Receção de Encomendas e Armazenamento

Durante os meus primeiros dias na Farmácia Porto, a minha tarefa principal consistiu na receção de encomendas e sua posterior arrumação. Este passo foi fundamental para aprender vários aspetos chave do funcionamento da Farmácia, desde a localização dos produtos e respetiva organização, à correta utilização de todo o equipamento relevante da Farmácia e do Sifarma 2000®.

Ao início da manhã, era necessário dar entrada das encomendas diárias efetuadas aos vários distribuidores, que geralmente representavam a maioria do volume de encomendas que a Farmácia recebia no dia-a-dia. O primeiro passo consistia sempre na separação de medicamentos de temperatura controlada, recebidos em caixas isotérmicas, de modo a manter estes medicamentos sempre à temperatura necessária, registando também na fatura da encomenda a separação destes para posterior contabilização. De seguida, dava início à receção da encomenda no Sifarma 2000®, conferindo sempre, para cada medicamento ou produto, o número de unidades, os prazos de validade e o PVP, separando sempre os itens reservados. Quando possível, iniciava a receção pelos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, registando manualmente num dossiê específico para o efeito o respetivo Código Nacional de Produto (CNP), o lote, a data e o número da encomenda para controlo interno, procedendo imediatamente ao seu armazenamento. De acordo com o tamanho da encomenda, os medicamentos ou produtos eram armazenados durante ou no fim da receção, podendo ser guardados no armazém ou no robot, através da leitura do GS1 DataMatrix, conforme a necessidade.

Ao início da tarde, chegavam progressivamente novas encomendas, compostas essencialmente de medicamentos e produtos encomendados durante a manhã. Nestas encomendas, a prevalência de produtos reservados para determinados utentes era naturalmente muito mais elevada. Sendo que alguns destes produtos se destinavam a levantamento no próprio dia, era especialmente importante um rápido processamento destas encomendas.

2.2. Organização e Gestão de *Stock*

Com o decorrer do meu estágio, fui realizando várias tarefas relacionadas com a gestão do *stock* da Farmácia. Inicialmente, a tarefa realizada mais frequentemente consistia na contagem periódica de unidades existentes para verificação do *stock*, geralmente de produtos que se encontravam em exposição na Farmácia, de modo a apurar e corrigir qualquer falha. Fazia também a verificação de prazos de validade, de modo a retirar quaisquer produtos com um prazo de validade inferior a três meses. Por vezes, os produtos com um prazo de validade inferior a seis meses eram ainda colocados em promoção num local designado, de modo a facilitar o escoamento do *stock*. Conforme a necessidade, realizava também a reposição dos lineares e do robot, de maneira a tentar garantir um atendimento rápido e eficiente.

Por vezes, fazia o atendimento telefónico na Farmácia, consistindo na sua maioria em utentes com o objetivo de saber se algum medicamento ou produto específico se encontrava em *stock* e/ou fazer uma reserva. Ocasionalmente, falava também diretamente com os distribuidores para inquirir acerca de algum medicamento ou para resolver problemas relacionados com encomendas, assim como outras farmácias para efetuar ou receber pedidos de reserva para envio.

2.3. Formações Internas

Durante o decorrer de todo o meu estágio curricular, tive a oportunidade de estar presente em várias formações internas, que tinham lugar num dos espaços reservados aos colaboradores. As formações ocorriam quase semanalmente e tinham temáticas muito variadas, sendo que geralmente eram orientadas por formadores(as) de diversos laboratórios e empresas farmacêuticas. Estas formações frequentemente continham uma componente prática, com recurso a amostras de vários produtos e, por vezes, até atividades interativas, o que certamente as diferenciava e permitia uma maior proximidade à realidade do produto e da sua utilização.

2.4. Laboratório de Manipulados

Em abril, tive a oportunidade de passar uma semana no Laboratório de Medicamentos Manipulados da Farmácia Porto sob a supervisão da Dr.^a Flávia Pezella, farmacêutica

responsável pelo Laboratório. Durante este período, foi possível aprender sobre todo o protocolo de receção de receitas e encomendas e realizar a preparação de vários medicamentos manipulados. Durante esta semana, as preparações realizadas mais frequentemente consistiam em soluções tópicas de minoxidil, gotas oculares de atropina e géis de permetrina.

2.5. Observação e Atendimento com supervisão

Após a minha passagem pelo Laboratório, iniciei a assistir a atendimentos. Geralmente, acompanhava farmacêuticos com mais experiência e/ou indicados pela Dr.^a Adriana Osório. Após uma breve interrupção, descrita na alínea seguinte, iniciei o atendimento com supervisão. Foi um período de aprendizagem extremamente importante e que, inicialmente, se revelou muito intimidante e desafiante. Felizmente, contei sempre com o apoio excepcional dos outros membros da Farmácia Porto que me guiaram e ajudaram em tudo o que era necessário.

2.6. PIM e Receituário

Em maio, foi possível passar uma semana com a equipa responsável pela PIM e Receituário. Esta semana permitiu-me contactar com todo o processo e organização da PIM, como a gestão do *stock* desta secção, desblisteragem, utilização e limpeza da máquina emblistadora, utilização do software Iberdose®, verificação e correção dos *blisters*, entre outros. Foi ainda possível efetuar a revisão do receituário, verificando se todas as receitas cumprem as Normas de Prescrição e Dispensa de Medicamentos, assim como as receitas de entidades protocoladas para posterior faturação^[1].

2.7. Atendimento sem supervisão

Em julho, comecei a realizar atendimentos com autonomia. A maioria dos atendimentos eram relativamente simples, sendo, por vezes, necessário recorrer ao conhecimento e experiência de outros membros da Farmácia, especialmente no caso de aconselhamento de dermofarmácia e cosmética.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Nova Formulação de Suspensão Oral de Ivermectina

Todos os dias chegam novos pedidos de medicamentos manipulados à Farmácia Porto, de uma natureza muito diversa. Por vezes, é necessário criar novas formulações, ou fazer a substituição de excipientes por outros comparáveis^[2]. Este foi o caso de um pedido que surgiu durante a minha passagem pelo Laboratório. Um utente apresentou uma receita médica para uma suspensão oral de ivermectina a 1 mg/mL, sendo esta a primeira vez que foi necessário preparar este tipo de formulação.

Descoberta na década de 1970 e considerada o primeiro medicamento endectocida, a ivermectina é um antiparasitário de largo espectro frequentemente utilizado no tratamento da escabiose e pediculose^[3, 4]. A preparação de uma forma líquida oral de ivermectina (solução ou suspensão) permite uma facilitada administração pediátrica e ajuste de dose. Após consulta das instruções fornecidas pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) sobre a preparação de formas líquidas orais de ivermectina, constatou-se que não existia gel de metilcelulose em *stock* no Laboratório, excipiente necessário para a preparação de Gel de Metilcelulose a 1% (FGP B.11.). Assim sendo, contactou-se o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), entidade pertencente à ANF, de modo a inquirir sobre a substituição do veículo aquoso. Após este contacto, foi decidido utilizar-se Excipiente Acofar aromatizado como veículo, permitindo uma boa suspensão da ivermectina ao pH desejado (5-6), encontrando-se a formulação final na ficha de preparação correspondente no Anexo I.

Este episódio permitiu-me experienciar a forma como um laboratório de manipulados ultrapassa dificuldades técnico-científicas, neste caso, com a colaboração da ANF.

3.2. Atividade 2: Rastreo de diabetes

A diabetes mellitus caracteriza-se por uma perda da capacidade de controlo adequado da glicose e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo desenvolvido, estimando-se que afete mais de um milhão de portugueses, dos quais cerca de 44% não têm conhecimento da sua doença. Estima-se ainda que mais dois milhões são afetados por pré-diabetes. O tratamento desta doença representa cerca de 10% da despesa nacional em saúde. Neste sentido, entre os dias 15 e 31 de março, a Farmácia Porto organizou a Quinzena da Diabetes com o objetivo de sensibilizar a população para esta doença. Esta iniciativa foi promovida nas redes sociais da farmácia (Anexo II) e através de suporte físico. Durante este período, foram publicitados testes de glicemia gratuitos na farmácia, assim como suplementos alimentares e bebidas para gestão nutricional em diabéticos.

Numa fase inicial, estudei os protocolos e diretrizes relevantes de modo a poder dar o meu contributo a esta iniciativa^[5]. Após receber formação sobre os procedimentos, correta utilização dos medidores de glicose e medidas de higiene, foi-me permitido realizar testes de glicemia a utentes, sob a supervisão de um(a) farmacêutico/a. Após uma conversa inicial, era realizada a medição da glicose em sangue capilar através de uma punção digital. Mediante os resultados e as questões dos utentes, era realizado um aconselhamento acerca de dieta e hábitos de vida saudáveis e que contribuíssem para um melhor controlo dos níveis glicémicos. Por fim, era fornecido ao utente um cartão com o valor da medição e, quando disponível, uma amostra de bebida de gestão nutricional. É importante salientar que este teste não constitui um diagnóstico médico, sendo que este deve ser realizado nas instituições de saúde apropriadas, com recurso ao exame de hemoglobina glicada (Hb1Ac), exame de glicose em jejum, e/ou teste de tolerância à glicose^[5].

Este foi o meu primeiro contacto real com utentes na Farmácia Porto, permitindo-me adquirir confiança para as interações subseqüentes e representou um passo importante no meu estágio curricular.

3.3. Atividade 3: T&V SysGalénica

Durante a minha passagem pelo Laboratório de Manipulados, este encontrava-se numa fase inicial de transição para um novo software de gestão. O registo dos medicamentos manipulados preparados era feito manualmente em papel e a gestão de *stocks*, assim como de encomendas de matérias-primas e materiais de embalagem, era toda realizada através de documentos Excel.

O software escolhido foi o T&V SysGalénica, um programa altamente adaptável a vários métodos de funcionamento de um laboratório de manipulação. No entanto, foi desenvolvido em Espanha e estava adaptado a essa realidade, sendo a Farmácia Porto apenas a terceira farmácia em Portugal a utilizá-lo, pelo que nem tudo funcionava corretamente na versão portuguesa. Juntamente com a Dr.^a Flávia Pezella, foi possível ir enviando *feedback* à empresa responsável pelo software, a Ebudae, T.I., que foi corrigindo muitos dos erros que fomos detetando e relatando, de maneira a otimizar a sua utilização por todas as farmácias portuguesas que o utilizem.

Cumulativamente, trabalhei aproximadamente 80h com este software. Durante esse período, fui o principal responsável pela sua implementação, sendo que algumas das tarefas que realizei foram:

- a. Atualização do software para as versões mais recentes, à medida que eram implementadas alterações na versão portuguesa;
- b. Criação de fichas para todas as cerca de 300 matérias-primas utilizadas no Laboratório;
- c. Criação de lotes para todas as matérias-primas presentes no Laboratório, incluindo números de lote, prazos de validade, datas de chegada, preço por unidade, entre outros;
- d. Criação de fichas para todos os materiais de embalagem utilizados no Laboratório;
- e. Criação de lotes para todos os materiais de embalagem presentes no Laboratório, à semelhança das matérias-primas;
- f. Criação de cerca de 40 formulações distintas, de acordo com as necessidades do Laboratório, incluindo preparados officinais e fórmulas magistrais;
- g. Criação de modelos de guias para envio para outras farmácias, lares e entidades prestadoras de cuidados de saúde;

- h. Criação das fichas de preparação de medicamentos manipulados, incluindo programação feita por mim para adaptar as fichas automaticamente às diferentes formulações (Anexo 1);
- i. Criação de modelos de rotulagem para embalagens primárias e secundárias;
- j. Criação de *backups* para todas as bases de dados e modelos acima referidos;
- k. Acerto das fórmulas de cálculo de custo de honorários e matérias-primas de acordo com a legislação em vigor.

Todo este processo foi feito com o acompanhamento da farmacêutica responsável pelo Laboratório, culminando numa pequena formação final em que ensinei a Dr.^a Flávia Pezella e a Dr.^a Catarina Silva, farmacêutica substituta, a utilizar o software na sua totalidade e esclareci dúvidas acerca da sua utilização, garantindo assim uma continuação de um bom funcionamento após o fim do meu estágio.

3.4. Atividade 4: Horário Madrugada

Dado que a Farmácia Porto realiza um atendimento permanente, foi possível pedir à Dr.^a Adriana Osório para eu poder estar presente durante um horário da madrugada, especificamente da meia-noite às 08:00 da manhã.

Tratando-se de uma noite de sexta-feira, as portas interiores da farmácia fecham-se apenas à 01:00 da manhã. Após esta hora, as portas são fechadas e são concluídos todos os atendimentos pendentes no interior da farmácia. A partir dessa hora, o acesso à farmácia limita-se ao átrio, sendo que o atendimento é realizado através de uma janela, utilizando uma gaveta para efetuar pagamentos e a entrega de medicamentos e produtos. Durante este período foi possível assistir a todo o processo de fecho da farmácia, incluindo o fecho de todas as portas, a configuração do sistema de alarme, o encerramento de todos os computadores não-essenciais e a adaptação da iluminação ao horário noturno.

Durante a madrugada passada com o Dr. André Ribeiro, as primeiras horas tiveram elevado movimento, com uma redução pronunciada a partir das 03:00. Da mesma maneira que se verifica uma variação da frequência de vários tipos de utentes com o decorrer do dia, também se verifica uma grande alteração no tipo de utente e de atendimento durante a madrugada. Foi possível constatar uma diminuição muito grande no número de atendimentos relacionados com suplementos alimentares e, especialmente, com dermofarmácia e cosmética. No sentido inverso, observou-se um aumento relativo de utentes à procura de OTCs com carácter mais urgente, especialmente relacionado com o alívio de sintomas como a dor e a tosse, utentes provenientes de unidades hospitalares, e utentes pretendendo preservativos e lubrificantes.

Nos períodos menos movimentados da noite existiam outras tarefas a realizar. Enquanto não existiam utentes por atender, aproveitamos o tempo disponível para realizar arrumação do inventário, controlo de prazos de validade e PVP de diferentes lotes em atualização de preço, verificação das receitas manuais apresentadas durante o dia, concluir processos de encomendas, rever aspetos do funcionamento da farmácia, entre outros. De manhã, as portas interiores da farmácia reabriram-se às 08:00, retomando-se o normal funcionamento da farmácia e os atendimentos ao balcão.

Foi assim possível assistir e participar em aspetos do funcionamento da farmácia que normalmente não teria experienciado no meu horário normal, contactando com um contexto operacional totalmente diferente do habitual e contribuindo para a minha formação como futuro farmacêutico.

3.5. Atividade 5: Aconselhamento Farmacêutico

Apesar do meu período de acompanhamento e atendimento ter decorrido essencialmente durante a primavera e verão, ainda nos encontrávamos num contexto de final de pandemia. Assim sendo, muitos utentes se deslocavam à farmácia com sintomas associados à recuperação de infeções respiratórias para adquirir antitússicos ou expetorantes.

Num caso em particular enquanto estava no atendimento, um jovem apresentou-se na farmácia com uma tosse, que persistia há alguns dias, à procura de aconselhamento. O jovem confirmou que tinha contraído COVID-19 há cerca de duas semanas e afirmou ainda não ter tomado qualquer medicamento para o alívio da tosse. Após confirmar que já não se encontrava em fase aguda da doença e que tínhamos presente um caso de tosse seca, não havendo suspeita de alergia respiratória, tomei a decisão de aconselhar um antitússico, consultando uma farmacêutica de modo a confirmar que era a melhor opção.

Após inquirido acerca da forma farmacêutica desejada, o utente revelou preferência por xaropes. Nesse sentido, apresentei ao utente duas alternativas: um xarope de levodropropizina a 6 mg/mL (Levotuss™) e um xarope de bromidrato de dextrometorfano a 2mg/mL (Bissoltussin™), sendo ambos fármacos de primeira linha no tratamento sintomático da tosse. Tendo apresentado os produtos ao utente e explicando que teriam, em teoria, efeitos semelhantes, este acabou por escolher a opção mais barata (Levotuss™).

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Estabilidade de medicamentos desblisterados para PIM

1. Contextualização

Com o aumento da esperança média de vida e a queda generalizada da natalidade nos países desenvolvidos, a população mais envelhecida tem tido um aumento, tanto em termos de números relativos como absolutos. Com o aumento da idade, aumentam também as comorbilidades e a polimedicação, com necessidade de esquemas terapêuticos progressivamente mais complexos^[6]. Com isto, e especialmente na população idosa, torna-se cada vez mais fácil ocorrer duplicações de medicação, confusão ou esquecimento da toma, contribuindo para uma fraca adesão à terapêutica, maus resultados e aumento dos custos; estima-se que cerca de 50% dos doentes não cumpre o esquema terapêutico que lhes foi prescrito^[6, 7]. É neste sentido que surge a Preparação Individualizada de Medicação (PIM). A PIM pode ser realizada de várias formas, podendo ser dividida em unidose, onde é colocado um medicamento por compartimento (uso geralmente hospitalar) e combidose/multi-dose, onde são colocados vários medicamentos em cada compartimento (uso geralmente comunitário)^[8, 9]. Estes equipamentos auxiliares terapêuticos onde se colocam os medicamentos são frequentemente apelidados de *Medicines Compliance Aids* (MCA) ou *Dose Administration Aids* (DAA). As formas mais utilizadas consistem, por exemplo, nas caixas dispensadoras (*pillboxes*), fitas, ou discos^[8, 10]. A vantagem de um sistema de fitas ou discos é utilizarem *blisteres* hermeticamente selados, o que protege os medicamentos do ar e da humidade, impedindo também que haja trocas entre diferentes compartimentos, como pode acontecer no caso das caixas dispensadoras^[8].

A evidência quanto ao impacto da PIM e aos seus benefícios é ainda muito limitada^[11, 12]. No entanto, apesar de ser difícil quantificar o benefício deste serviço, a utilização da PIM traduz-se numa melhor adesão à terapêutica, maior segurança para os utentes, maior facilidade de utilização e menor desperdício^[6, 13]. Isto é especialmente relevante em lares residenciais para idosos e instituições equiparáveis, onde pode existir um elevado volume de doentes sob o cuidado de poucos funcionários^[13]. A transposição da responsabilidade de

todo o processo de desblistagem, separação e quebra de comprimidos dos utentes e funcionários para farmacêuticos permite assim evitar erros desnecessários, permitindo assim melhorar a adesão à terapêutica^[8, 13, 14].

2. PIM na Farmácia Porto

No caso da Farmácia Porto, está disponível um serviço de PIM, estabelecido de acordo com a Norma Nº: 30-NGE-00-001-00 de 28/06/2018 da Ordem dos Farmacêuticos^[10]. A equipa responsável pela PIM utiliza uma emblistadora ATDPS Tipo Door, acoplada aos *softwares* Iberdose® e OnCube®, da empresa HD MEDI® (agora JVM®), para toda a produção e gestão de utentes. A preparação em combidose é feita em fita de *blisteres* descartáveis por um sistema automático de dispensa, sendo que cada *blister* individual corresponde a uma toma, geralmente por refeição. Em cada *blister* deve sempre vir indicado o nome do utente, o número de série, o nome, dose, número e descrição de cada medicamento, a hora e/ou refeição a que devem ser tomados, assim como outros identificativos de produção (Figura 1)^[15, 16]. Presentemente, este serviço está disponível apenas para lares residenciais com protocolo estabelecido com a farmácia, sendo a medicação geralmente preparada para ser entregue semanalmente a estes estabelecimentos.



Figura 1. Exemplo de um *blister* com a informação necessária. Disponível em <https://www.myjvm.com/en/product/view.php?idx=40>

3. Estabilidade de medicamentos desblisterados

De modo a poder realizar-se a PIM, os medicamentos devem ser previamente retirados da sua embalagem primária com recurso a uma desblisteradora, podendo ser incluídos diretamente num MCA ou armazenados para serem utilizados mais tarde. A partir desse momento, é necessário ter em conta uma nova questão: a estabilidade dos medicamentos fora da sua embalagem primária^[17]. Define-se a estabilidade de um medicamento como a capacidade de uma substância ativa, num compartimento específico, manter as suas especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas^[18-20]. Enquanto a estabilidade dos medicamentos na sua embalagem primária é garantida pelo seu fabricante através de diversos estudos de estabilidade, estes estudos não se traduzem diretamente para o armazenamento em novas embalagens^[17, 18]. Deve-se, portanto, tentar garantir condições de assepsia e mínima exposição à luz, ao ar e à humidade^[17, 19]. Deve também tentar-se que a medicação esteja o menor tempo possível dentro dos *blisters* ou caixas dispensadoras, realizando-se a PIM semanalmente e não mensalmente, por exemplo. A medicação nunca deve permanecer nestes compartimentos secundários por períodos superiores a oito semanas^[21].

Tendo em conta a natureza do processo de PIM e do processo de emblistamento, formas farmacêuticas líquidas e pós não podem ser processadas, estando limitado a comprimidos, cápsulas e drageias^[10]. Devido à suscetibilidade superior a condições externas, certas formas farmacêuticas e tipos de comprimidos estão também desaconselhados, como comprimidos mastigáveis, efervescentes, orodispersíveis, ou geralmente higroscópicos, e medicamentos suscetíveis a fotodegradação^[10, 22]. No entanto, estes podem ser entregues juntamente com a restante medicação, devidamente rotulados e indicados no guia terapêutico^[10].

Apesar de alguns medicamentos estarem indicados como tendo estabilidade comprometida fora da sua embalagem primária, estes podem ser utilizados na PIM quando são tomadas as devidas precauções^[19]. De seguida serão abordados os casos de alguns destes medicamentos que são frequentemente disponibilizados por PIM.

3.1. Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é frequentemente utilizado como antiagregante plaquetário entre a população idosa, atuando como prevenção primária de enfartes do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVCs)^[23]. Devido à rápida hidrólise a ácido salicílico, a estabilidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico teve de ser avaliada de modo a poderem ser utilizados em PIM, especialmente tendo em conta que muitas apresentações são orodispersíveis^[19].

Os estudos disponíveis reportam que, sob condições normais, não se observam alterações na estabilidade de comprimidos orodispersíveis de ácido acetilsalicílico, tanto a nível de conteúdo de substância ativa, conteúdo de ácido salicílico e aspeto visual^[24, 25]. No entanto, em condições de teste aceleradas, foi possível observar alterações macroscópicas nos comprimidos após uma semana devido à absorvência de humidade, assim como valores de ácido salicílico superiores ao permitido^[24].

Dada a possibilidade de alterações visuais dos comprimidos, os utentes podem questionar a segurança do medicamento, pondo em causa a adesão à terapêutica. A utilização desta forma farmacêutica de ácido acetilsalicílico deve ser cuidadosamente considerada na PIM, garantindo que as condições externas estão adequadas para a sua preparação.

3.2. Paracetamol

O paracetamol é medicamento mais comercializado globalmente, geralmente utilizado na gestão de dor, tanto aguda como crónica^[26]. À semelhança do ácido acetilsalicílico, o paracetamol está sujeito a hidrólise a p-aminofenol, pelo que as suas formas farmacêuticas sólidas estão sempre armazenadas em *blísteres* de alumínio/alumínio. Assim, torna-se necessário saber se pode ser utilizado em PIM, excluindo à partida os comprimidos efervescentes devido à sua elevada reatividade com a humidade.

Os estudos com comprimidos de paracetamol relatam longos períodos sem alterações que comprometam a estabilidade dos mesmos, estendendo-se até períodos de um ano em

recipientes alternativos (Figura 2)^[20, 27]. Um dos estudos utilizou ainda selagem a quente, pelo que este método pode ser utilizado durante a emblistagem^[20].

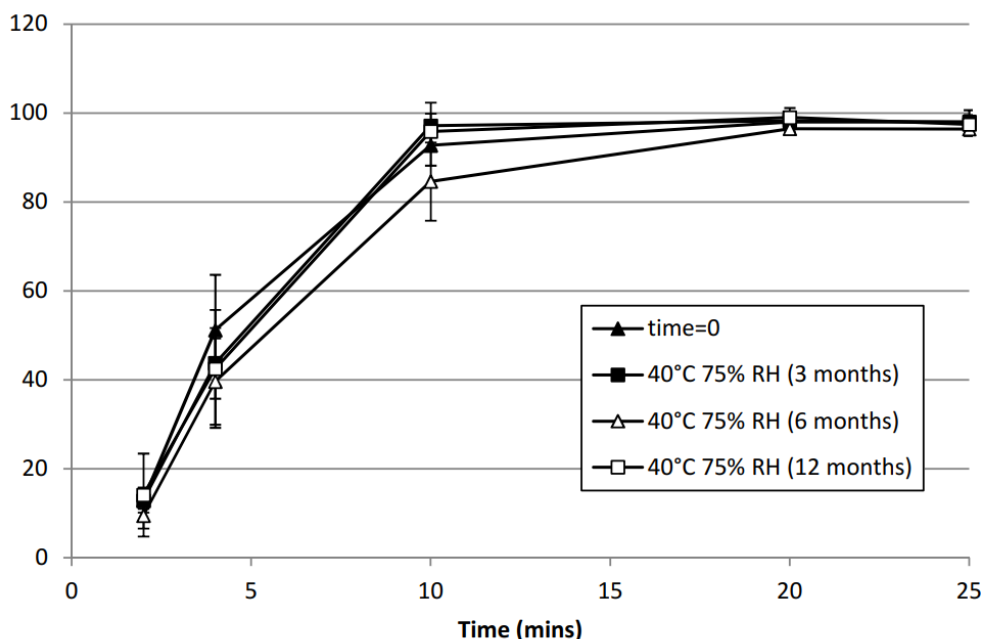


Figure 1. Dissolution rate profiles of repackaged paracetamol tablets under accelerated conditions (40 °C; 75% relative humidity) for 12 months (mean + 95% confidence interval; n = 6).

Figura 2 – Perfis de dissolução de comprimidos de paracetamol em condições aceleradas^[27]

Assim, pode concluir-se que o paracetamol, apesar de teoricamente poder ser sensível à luz e à humidade, pode ser utilizado em PIM nos períodos estudados e empregues regularmente, mediante cuidado acrescido durante a revisão dos *blisteres* selados e com armazenamento adequado, abrigado da luz^[19, 28].

3.3. Valproato de Sódio

O valproato de sódio, um sal do ácido valproico, é um medicamento frequentemente utilizado no tratamento da epilepsia como anticonvulsivante, através da modulação da excitação neuronal^[29, 30]. É ainda utilizado no tratamento do transtorno afetivo bipolar e na prevenção de enxaquecas^[30, 31]. No entanto, o valproato de sódio é higroscópico, o que pode por em causa a sua utilização em PIM^[19].

De acordo com a informação disponível, a estabilidade química do valproato mantém-se estável em períodos até um mês^[32]. No entanto, foi possível observar alterações físicas nos comprimidos, tanto em condições normais, como em condições aceleradas e sob

refrigeração, alterações essas que comprometeram a libertação de substância ativa nos testes de dissolução (Figura 3)^[29]. No entanto, esta alteração foi menor quando os comprimidos foram guardados em condições refrigeradas (Figura 4).

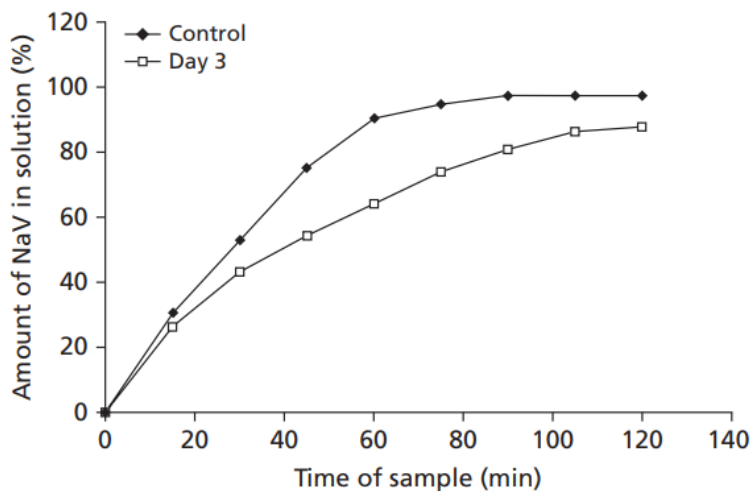


Figura 3 – Perfil de dissolução de comprimidos de valproato de sódio armazenados a 25°C

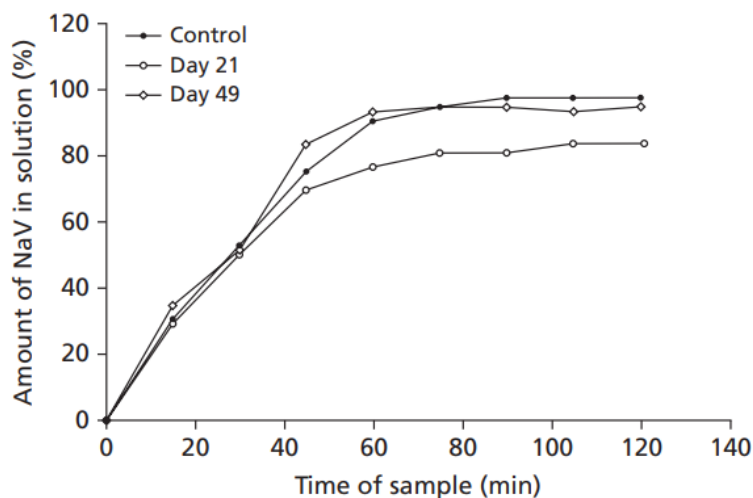


Figura 4 – Perfil de dissolução de comprimidos de valproato de sódio armazenados a 2-8°C

Tendo em conta o risco de alteração da biodisponibilidade do valproato, a viabilidade do seu uso em PIM precisa de ser ainda mais estudada^[29]. À semelhança do ácido acetilsalicílico, deve garantir-se condições externas ótimas durante a preparação dos MCAs. Dado estes resultados, no caso de ser incluído em PIM, é recomendado que a medicação seja mantida sob refrigeração quando possível^[32].

3.4. Furosemida

A furosemida é um potente diurético da ansa, utilizado frequentemente no tratamento da hipertensão leve a moderada, assim como no tratamento da lesão renal aguda e de edemas relacionados com problemas cardiovasculares, como insuficiência cardíaca^[33-35]. Devido à sua elevada eficácia como diurético e aos potenciais efeitos secundários quando mal administrada, a terapêutica com furosemida deve ser muito bem controlada, pelo que é crucial garantir a sua estabilidade quando utilizada em PIM. A susceptibilidade dos comprimidos de furosemida à luz e à humidade é bem conhecida^[33, 36].

Um estudo por Bowen *et al.* (2007) realizado com comprimidos de furosemida confirmou a degradação por exposição à luz, sendo que estes foram adquirindo uma coloração amarelada (Figura 5). Apesar disso, todos os outros parâmetros de estabilidade permaneceram inalterados^[33]. No entanto, um estudo mais recente que incidiu sobre duas formulações comerciais distintas não observou quaisquer alterações físicas no período em estudo (1 ano; 3 meses em condições aceleradas), presumivelmente devido a uma alteração para excipientes menos higroscópicos, resultando num perfil de estabilidade indistinguível entre os comprimidos na sua embalagem original e num MCA (Figura 6)^[37].



Figura 5 – Fotodegradação de comprimidos de furosemida (uma fotografia por semana)^[19]

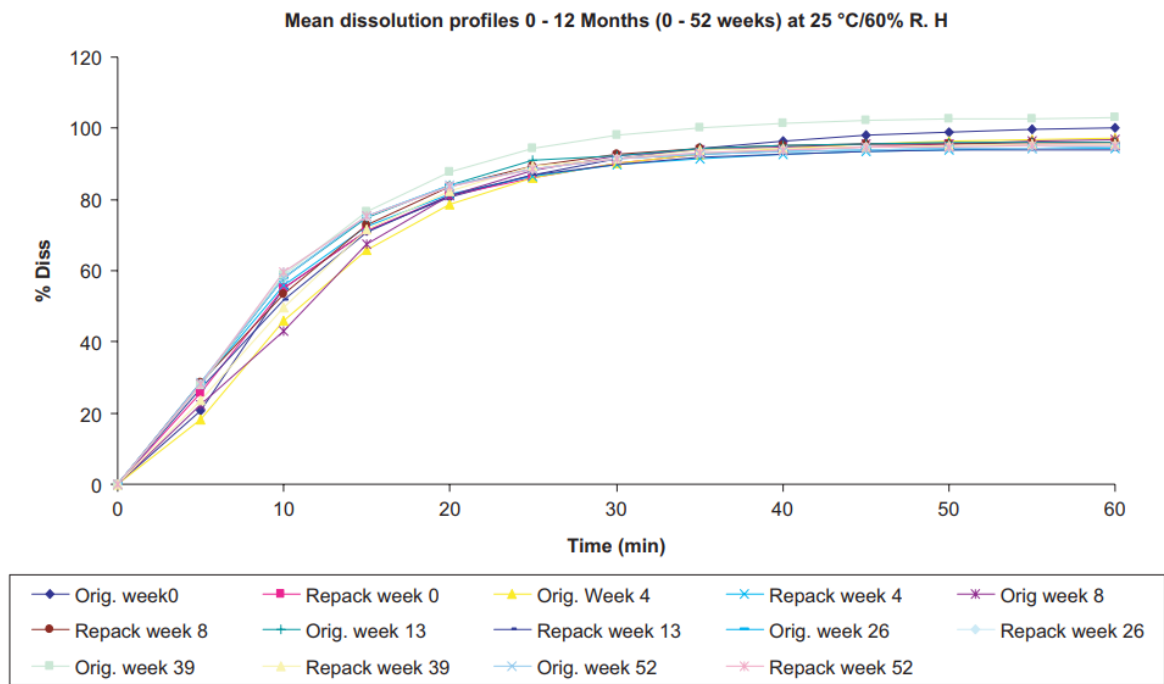


Figura 6 – Perfil de dissolução de comprimidos de furosemida ^[37]

Assim sendo, a furosemida está indicada para utilização em PIM, sendo que é recomendada a sua proteção da luz, de modo a prevenir o aparecimento de uma coloração amarela^[33, 38].

3.5. Levotiroxina

A levotiroxina é uma versão sintética da tetraiodotironina (T4), hormona produzida naturalmente na tiróide. É utilizada no tratamento do hipotireoidismo, assim como forma de substituição hormonal quando há remoção da tiróide. Devido à importância de um correto controlo hormonal, existem muitas dosagens diferentes disponíveis, o que salienta a importância da administração da dosagem correta para cada utente. Sendo assim, e sabendo que a levotiroxina está reportada como sendo sensível às condições ambientais, como a temperatura, humidade e, especialmente, a luz, é fundamental garantir a sua estabilidade em MCAs.

Num estudo recente, apesar de se registarem algumas alterações físicas, os comprimidos de levotiroxina possuíam os requerimentos físicos para uniformidade de massa de acordo com a Farmacopeia Britânica após armazenamento durante 14 dias em condições normais e 28 dias sob refrigeração^[39, 40]. Apesar do perfil de dissolução se manter basicamente inalterado

(Figura 7), a estabilidade química dos comprimidos foi severamente comprometida no armazenamento em condições normais (Figura 8).

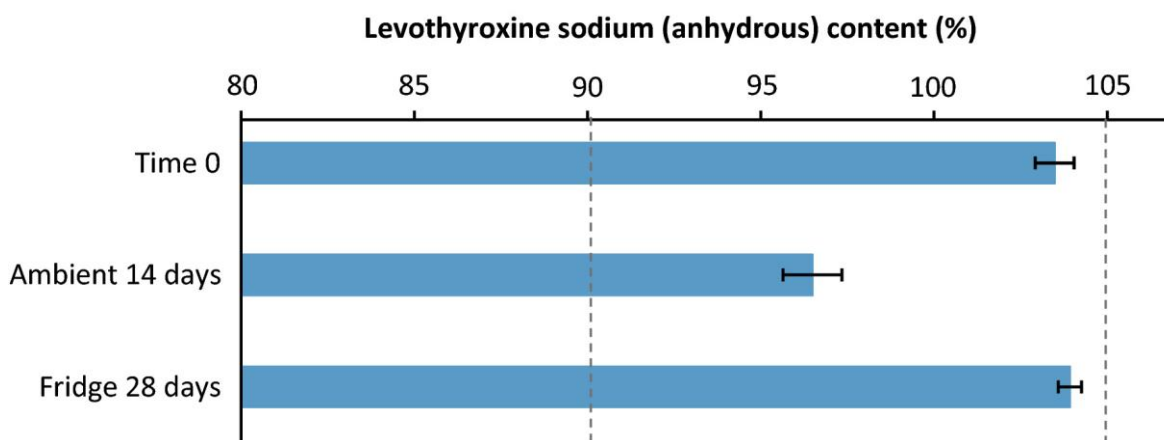


Figura 7 – Estabilidade química de comprimidos de levotiroxina em condições de armazenamento diferentes (adaptado)^[39]. ‘Ambient’ significa 30 °C e 75% HR.

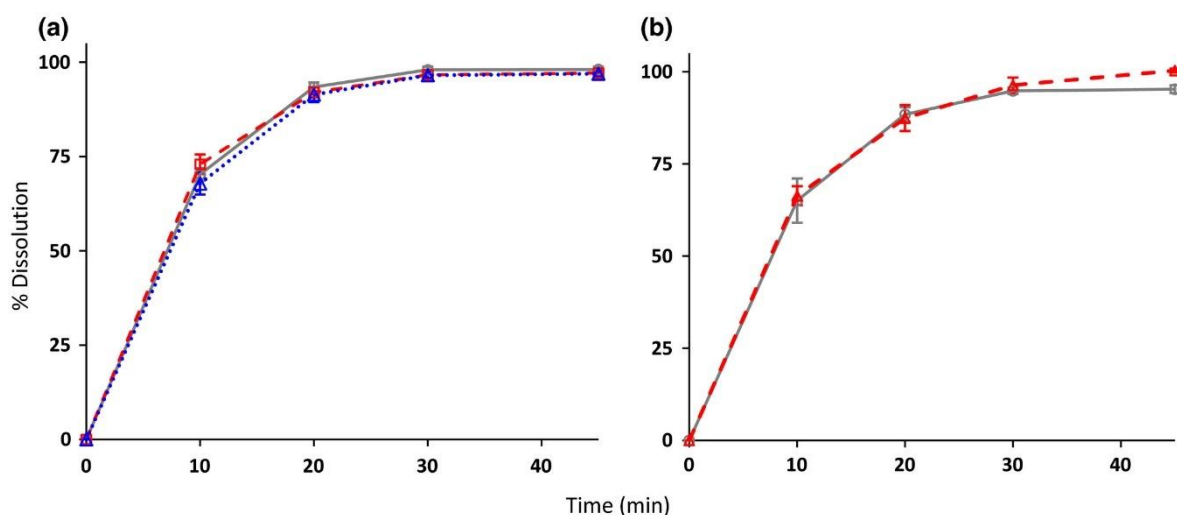


Figura 8 – Perfil de dissolução de duas marcas diferentes de comprimidos de levotiroxina em diferentes condições de armazenamento^[39]. Cinza – controlo; azul – refrigeração; vermelho - condições normais 25°C e 75% HR.

É assim recomendado que a levotiroxina seja sempre armazenada no escuro após processamento durante a PIM, de modo a manter a sua estabilidade química^[39, 41]. De acordo com a temperatura ambiente, pode também considerar-se o seu armazenamento em frigorífico. Caso isso não seja possível, está desaconselhada a inclusão de levotiroxina em MCAs por períodos superiores a 14 dias^[41].

3.6. Clozapina

A clozapina é um derivado tricíclico das benzodiazepinas e é um antipsicótico de segunda geração, sendo geralmente utilizado no tratamento da esquizofrenia, assim como distúrbios do pensamento em indivíduos com demência ou doença de Parkinson^[42, 43]. De acordo com a literatura e com a experiência relatada a nível da farmácia hospitalar, os comprimidos de clozapina são susceptíveis a alterações físicas por oxidação e fotodegradação^[44, 45].

Sendo frequentemente utilizada na população idosa e em PIM, tornou-se fundamental avaliar a sua estabilidade quando fora da sua embalagem primária. De acordo com os estudos disponíveis, a clozapina mantém-se quimicamente estável num período até 6 semanas sob todas as condições em estudo, apesar das alterações físicas observadas (Figura 9)^[43]. De facto, de acordo com o estudo mais recente disponível, a clozapina manteve-se estável durante todos os 84 dias de estudo^[46].



Figura 9 – Fotografias de comprimidos de clozapina^[45]. Esquerda – controlo; centro - seis semanas em MCA; direita – exposto a condições ambientais.

Como referido anteriormente, estas alterações visuais em comprimidos podem pôr em causa a segurança do medicamento na mente do utente e comprometer a adesão terapêutica. Assim, podemos concluir que a utilização da clozapina em PIM é adequada quando selada hermeticamente, de modo a garantir que não ocorre oxidação dos comprimidos^[43, 46].

3.7. Clonazepam

O clonazepam pertence à classe das benzodiazepinas e é utilizado principalmente como antiepilético, sendo por vezes também utilizado no tratamento agudo de crises de ansiedade e ataques de pânico^[47, 48]. Apesar da sua utilização frequente em PIM e não terem sido ainda colocadas limitações ao seu uso, não existem ainda estudos realizados que se foquem na sua estabilidade quando armazenado fora da sua embalagem primária. No entanto, é conhecida a sua suscetibilidade à fotodegradação^[48]. Assim sendo, é recomendado que seja armazenado num compartimento hermeticamente selado e protegido da luz^[49].

4. Comprimidos fracionados

O fracionamento de comprimidos é uma prática extremamente frequentemente e com diversos objetivos: permite uma maior flexibilidade de dosagens, diminuição de custos, facilitar a deglutição ou atingir doses que não se encontram disponíveis no mercado^[50-53]. Logicamente, alguns comprimidos não devem ser fracionados, como é o caso de comprimidos revestidos ou de libertação modificada, cuja tecnologia está assente na forma intacta destes medicamentos, ou medicamentos com margens terapêuticas ou de segurança muito estreitas^[50, 54].

Para a generalidade dos comprimidos, o processo de fracionamento pode trazer vários problemas inerentes. O problema mais óbvio é a dificuldade de obtenção de uma divisão em massas iguais resultando em dosagens desadequadas, sendo que deve ser utilizado equipamento específico no fracionamento de comprimidos sempre que possível^[54]. Para além disso, alguns comprimidos apresentam formas que dificultam o seu fracionamento (por exemplo, ovais), ou elevada dureza, o que torna o processo especialmente difícil para a população idosa^[50].

No entanto, o aspeto mais relevante na PIM é a possível alteração dos parâmetros de estabilidade dos comprimidos fracionados, derivado do aumento do quociente entre a área de superfície e a massa dos comprimidos, e a exposição de uma face com uma elevada área de superfície e sem camada protetora, levando a uma degradação acelerada^[50].

Neste momento, o número de estudos de estabilidade para comprimidos fracionados em MCAs é extremamente reduzido. No maior estudo sobre este tema até à data, foram avaliados 11 medicamentos cardiovasculares divididos em quartos, sendo que apenas 3 demonstraram concentrações reduzidas de substância ativa após um mês (Figura 10). No entanto, apenas a redução da concentração de digoxina foi considerada clinicamente relevante^[55]. Foram também analisados comprimidos de levotiroxina, dihidroartemisinina/piperquina, gabapentina e gliclazida, sendo que todos foram considerados estáveis nos períodos utilizados em PIM^[56-59]. Por fim, outro estudo reportou que comprimidos fracionados de ácido acetilsalicílico se mantiveram química e fisicamente estáveis durante uma semana, sob refrigeração^[24]. Dada a informação presentemente disponível, o fracionamento de comprimidos é geralmente considerado seguro^[50, 52-54].

Drug	Tablet Portion	Mean	Percentiles		Corr. Coeff. Weight HPLC vs. content	30-day stability		
			5th	95th		Mean	percentiles	
					5th		95th	
Amlodipine (generic)	Quarter tabs content	113%	96%	139%	0.548	91%*	78%	106%
	Whole tabs content	113%	103%	120%				
Amlodipine (Norvasc [®])	Quarter tabs content	117%	63%	152%	0.970	93%*	35%	149%
	Whole tabs content	99%	96%	101%				
Atenolol	Quarter tabs content	98%	55%	126%	0.865	99%	46%	131%
	Whole tabs content	102%	96%	109%				
Digoxin	Quarter tabs content	105%	84%	116%	0.796	68%*	53%	86%
	Whole tabs content	121%	108%	128%				
Diltiazem	Quarter tabs content	97%	78%	120%	0.678	106%	84%	118%
	Whole tabs content	N/A	N/A	N/A				
Enalapril (Enacard [®]) ^a	Quarter tabs content	N/A	N/A	N/A	0.905	105% ^a	68% ^a	146% ^a
	Whole tabs content	97%	98%	117%				
Furosemide	Quarter tabs content	96%	63%	127%	0.907	97%	57%	143%
	Whole tabs content	96%	92%	98%				
Pimobendan (Vetmedin [®]) ^a	Quarter tabs content	N/A	N/A	N/A	0.735	111% ^a	94% ^a	126% ^a
	Whole tabs content	106%	102%	111%				
Propranolol	Quarter tabs content	106%	86%	133%	0.880	105%	73%	144%
	Whole tabs content	98%	91%	102%				
Sotalol	Quarter tabs content	100%	76%	121%	0.752	89%	46%	106%
	Whole tabs content	102%	89%	113%				
Spironolactone	Quarter tabs content	96%	70%	116%	0.588	82%*	64%	105%
	Whole tabs content	92%	89%	94%				

* $p < 0.05$ compared to initial content.
^a Quarter tablet content was only determined after 30 days of storage.

Figura 10 – Estabilidade a 30 dias de 11 medicamentos cardiovasculares fracionados^[55]. As percentagens apresentadas aos 30 dias são relativas ao valor médio dos comprimidos não-fracionados.

5. Conclusões finais

Está demonstrado que a PIM pode ter um impacto significativo na adesão à terapêutica e na prevenção de erros, especialmente na população idosa e em lares residenciais^[8, 12, 13]. Apesar de a literatura disponível acerca da estabilidade dos medicamentos em MCAs ser ainda muito limitada, a PIM é uma área em crescimento e os farmacêuticos têm a responsabilidade de garantir a segurança e eficácia dos medicamentos, atuando sempre no melhor interesse dos utentes. Neste sentido, é importante que sejam realizados mais estudos de estabilidade, especialmente a nível dos medicamentos fracionados. Os utentes, especialmente a população idosa, devem ser tidos em conta no desenvolvimento de novos métodos e equipamentos de PIM, assim como profissionais de saúde de todas as vertentes que contactem com esta realidade, incluindo médicos, enfermeiros e cuidadores^[14, 60]. Neste contexto de rápido desenvolvimento tecnológico, já existe até uma iniciativa nacional que utiliza inteligência artificial para localizar, identificar e desblistar medicamentos, algo que poderá vir a revolucionar a PIM^[61].

Por fim, existe um portal do serviço nacional de saúde britânico (NHS) que pode ser consultado quando existirem dúvidas acerca da utilização de algum medicamento ou da necessidade de cuidados especiais na PIM (<https://www.sps.nhs.uk/home/tools/medicines-in-compliance-aids-stability-tool/>).

Tema 2 – Medicamentos Biossimilares e Teriparatida

1. Medicamentos Biossimilares

Os medicamentos biossimilares são medicamentos biológicos altamente similares a um medicamento de referência^[62, 63]. Aprovados na União Europeia (UE) pela primeira vez em 2006, os medicamentos biossimilares apresentam-se como uma alternativa mais económica relativamente à síntese química, tendo vindo a conquistar uma quota de mercado cada vez superior^[64-66]. Estes medicamentos são produzidos em organismos vivos via DNA recombinante e são de natureza proteica, apresentando dimensões relativamente elevadas^[66]. Assim sendo, as moléculas produzidas vão ter uma variabilidade intrínseca, inclusive dentro do próprio lote (Figura 11). No entanto, esta micro-heterogeneidade deve estar sempre dentro de um intervalo aceitável de modo a não comprometer a estrutura, atividade, segurança e eficácia clínica do medicamento^[66].

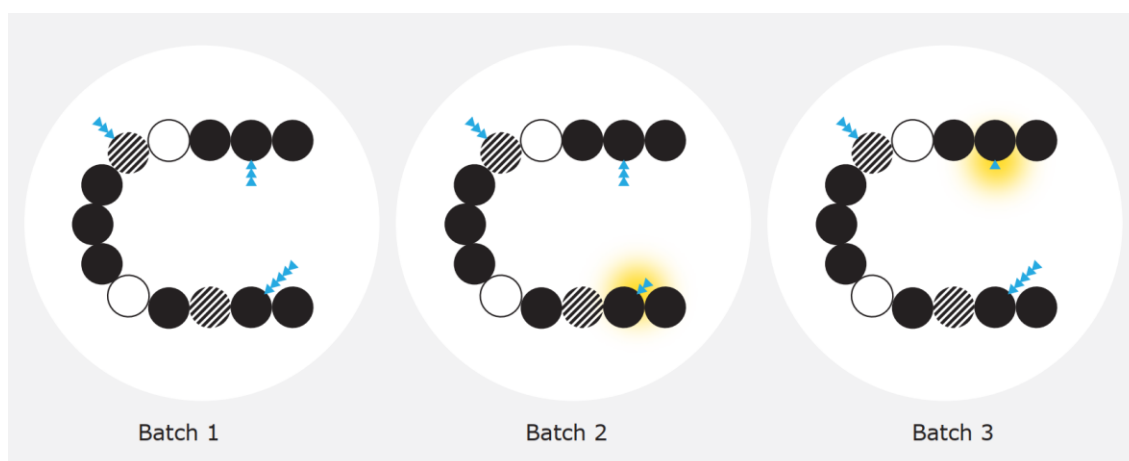


Figura 11 – Micro-heterogeneidade dos medicamentos biológicos(REF). Apesar de apresentar algumas variações, como glicosilações (açúcares representados a azul), a sequência de aminoácidos, a estrutura e a atividade biológica devem manter-se inalteradas.

A intercambialidade dos medicamentos biossimilares com os seus medicamentos de referência está autorizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), que emitiu um comunicado conjunto com os Chefes das Agências do Medicamento (HMA), que contam com o Infarmed e a Direção Geral de Veterinária como representantes de Portugal, a 19 de setembro de 2022 com o objetivo de esclarecer e reforçar esta posição^[67]. No entanto, esta substituição a nível da prescrição e/ou da dispensa é gerida e legislada individualmente por cada estado-membro.

Apesar de serem por vezes referidos como os “genéricos” dos medicamentos biológicos e possuírem semelhanças contextuais, existem diferenças importantes entre os medicamentos biossimilares e os medicamentos genéricos tradicionais^[68, 69]. Os medicamentos genéricos, geralmente, apenas necessitam de estudos de biodisponibilidade para demonstrar a bioequivalência necessária para a sua aprovação e não necessitam de repetir os ensaios clínicos do medicamento de referência para dosagens já aprovadas, o que resulta numa introdução no mercado relativamente rápida^[63]. Devido à elevada complexidade molecular dos medicamentos biológicos e à variabilidade inerente ao seu mecanismo de produção, os medicamentos biossimilares estão sujeitos a um processo de aprovação muito mais complexo e demorado^[66, 69].

Apesar de ser necessário realizar estudos analíticos físico-químicos, estes podem não ser suficientes para detetar pequenas alterações estruturais que podem ter um impacto marcado a nível clínico^[62]. Por consequência, a aprovação de medicamentos biossimilares implica também a realização de ensaios pré-clínicos e clínicos I-IV^[62]. Por fim, é ainda fundamental realizar estudos de imunogenicidade devido à natureza biológica destes medicamentos de modo a detetar alguma possível interação com anticorpos antifármacos (ADAs) e potenciais reações alérgicas.

Por vezes, quando um medicamento biológico de referência tem mais do que uma indicação terapêutica, podem ser utilizados estudos de intercambialidade e pode ser feita uma extrapolação para o medicamento biossimilar^[69, 70]. Assim, pode ser possível a sua aprovação para diferentes indicações terapêuticas sem necessitar de realizar todos os ensaios clínicos para estas indicações, permitindo uma redução dos custos e do tempo necessário para a sua aprovação. No entanto, esta extrapolação deve ser devidamente justificada cientificamente e deve ser baseada nos dados existentes dos ensaios clínicos prévios em populações mais suscetíveis, especialmente a nível imunológico^[62, 69, 70]. Deve ainda ter-se em conta os estudos funcionais pré-clínicos, assim como os estudos comparativos de eficácia e segurança, e a complexidade do mecanismo de ação, dado que um mecanismo que envolva, por exemplo, vários recetores ou processos fisiológicos complexos pode levar a que a heterogeneidade molecular destes medicamentos cause diferenças significativas a nível clínico^[62, 70].

2. Osteoporose

A osteoporose é uma doença metabólica óssea progressiva que se caracteriza por uma baixa densidade óssea (*bone matrix density*; BMD) e alteração da microarquitetura óssea devido a um desequilíbrio entre a formação e reabsorção do osso pelos osteoblastos e osteoclastos, respetivamente, levando a um aumento do risco de fratura e perda de mobilidade^[71, 72].

A nível mundial, a prevalência desta doença entre a população adulta é estimada que seja cerca de 18,3%, sendo que afeta maioritariamente a mulher na pós-menopausa (23,1% no sexo feminino e 11,7% no sexo masculino)^[73]. Os fatores de risco intrínsecos mais preponderantes são a idade, sexo, raça e fatores genéticos (história familiar)^[72]. Os fatores de risco extrínsecos mais importantes são maioritariamente comportamentais, nomeadamente sedentarismo, maus hábitos alimentares, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, baixa exposição solar, entre outros. É ainda importante salientar algumas das causas secundárias mais importantes de osteoporose, como a deficiência de vitamina D, o uso prolongado de anti-inflamatórios corticosteroides e certas doenças crónicas, como diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, doenças cardiovasculares e doenças inflamatórias, como artrite reumatoide (Figura 12)^[72].

A diminuição da produção endógena de estrogénio leva a uma diminuição da expressão da osteoprotegerina (OPG), uma diminuição da inibição da ação da RANKL, proteína membranar responsável pela diferenciação dos osteoclastos e recetora da OPG, uma diminuição da sinalização da via Wnt/ β -catenina e do sistema de sinalização das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e consequente diminuição da diferenciação de osteoblastos^[74-77]. O envelhecimento geralmente leva a uma diminuição da atividade física, o que por si também se traduz numa diminuição dos efeitos anabólicos da carga mecânica nos ossos^[75]. Para além da perda generalizada de massa óssea, verifica-se também alterações no grau de mineralização óssea, na morfologia dos cristais de hidroxapatite e na composição química dos tecidos, o que leva a um enfraquecimento da microarquitetura óssea^[75, 78].

fármacos de primeira linha são os aminobifosfonatos, como o ácido alendrónico e o ácido zoledrónico, estando também disponíveis outros antirreabsortivos como a calcitonina, denosumab (anticorpo monoclonal anti-RANKL) e moduladores seletivos dos recetores estrogénicos^[82, 83]. No caso de mulheres pós-menopausicas com histórico de múltiplas fraturas vertebrais, é recomendado realizar tratamento com teriparatida, hormona paratiroideia humana recombinante, que atua como agente anabólico a nível do tecido ósseo, anteriormente ao início da terapia com antirreabsortivos^[82].

Aliado ao tratamento farmacológico, deve considerar-se suplementação de cálcio e vitamina D (Norma nº 004/2019 da DGS de 14/08/2019), assim como outras medidas não-farmacológicas com o objetivo de reduzir os fatores de risco, como a cessação tabágica, a alteração da dieta e a prática de exercício físico adequado, quando possível^[84-86].

3. Teriparatida

A teriparatida foi o primeiro agente anabólico indicado para o tratamento da osteoporose, tendo sido aprovada para introdução no mercado europeu em junho de 2003. É um medicamento biológico correspondente à porção ativa da hormona paratiroideia humana (1-34), envolvida no metabolismo do cálcio e do fosfato nos ossos, e causa um aumento no remodelamento ósseo, tanto a nível da formação como reabsorção da matriz^[87, 88]. No entanto, o aumento da atividade dos osteoblastos sobrepõe-se à dos osteoclastos, levando a um aumento global da densidade óssea.

A atividade osteoblástica e osteoclástica são determinadas através da análise de marcadores bioquímicos (Figura 13)^[89], nomeadamente o pró-peptídeo N-terminal do pró-colagénio tipo I (PINP/P1NP) e o telopeptídeo C-terminal do colagénio tipo I (CTX), respetivamente^[89, 90].

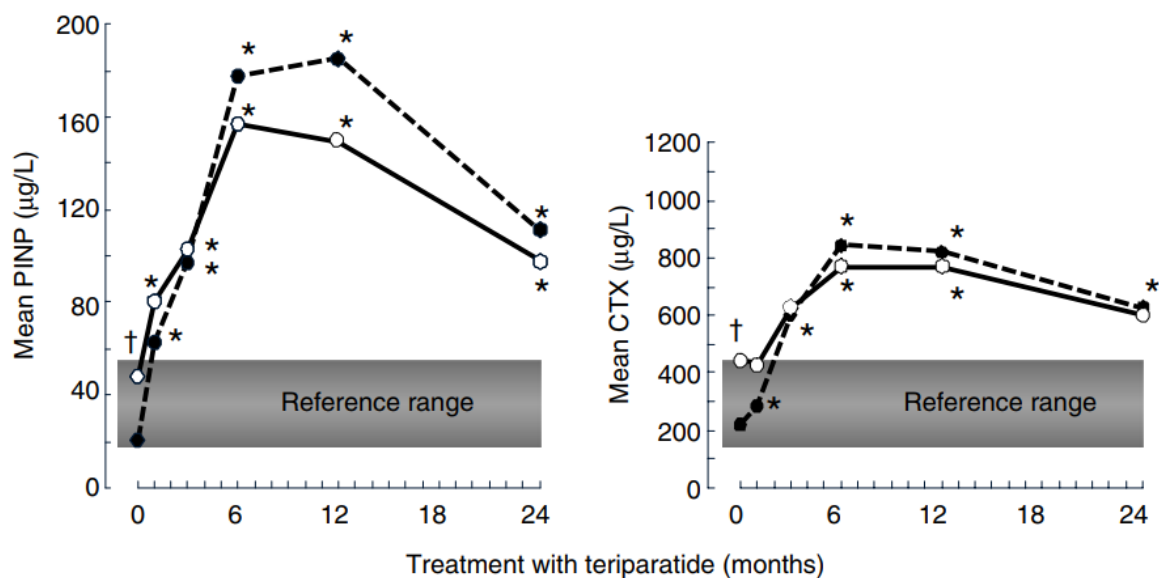


Figura 13 – Alteração dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea com a administração de teriparatida. Observa-se um aumento do marcador osteoblástico que é superior ao aumento do marcador osteoclástico. (PINP: pro-peptídeo N-terminal do pró-colagénio tipo I; CTX: telopeptídeo C-terminal do colagénio tipo I; replicado com autorização do autor^[91])

Este aumento da remodelação óssea é mais relevante no osso trabecular, devido à maior área de superfície e atividade celular neste tecido, o que é evidenciado por um maior aumento da densidade óssea a nível vertebral relativamente ao fémur. A teriparatida causa também uma melhor absorção do cálcio a nível gastrointestinal e menor perda deste pela urina. Os estudos clínicos existentes comprovam uma eficácia superior da terapia com teriparatida no aumento da BMD, especialmente a nível medular, e redução das fraturas vertebrais, comparativamente com os aminobifosfonatos^[82]. No entanto, ainda não existe evidência que seja uma melhor alternativa a estes no que diz respeito a fraturas não-vertebrais, especialmente tendo em conta o elevado custo que comporta^[82].

Assim, a teriparatida está indicada como medicamento de segunda linha para o tratamento da osteoporose estabelecida em mulheres pós-menopáusicas e em homens com risco aumentado de fraturas, assim como na osteoporose induzida por glucocorticoides^[74]. Está especialmente indicado para indivíduos com pelo menos três fraturas vertebrais prévias.

Durante os ensaios pré-clínicos, verificou-se um aumento do risco de osteossarcoma dependente da dose de teriparatida em ratinhos^[92]. Em estudos mais recentes pelos mesmos autores, foi possível determinar uma dosagem mínima sem efeitos adversos observáveis

(NOAEL) em ratinhos^[93] e não foram observadas osteoplasias em *Macaca fascicularis*^[94]. Desde a introdução da teriparatida no mercado, apenas foi observado um caso de estudo onde existe uma possível associação entre este medicamento e osteossarcoma em humanos.

4. Tratamento com teriparatida

Neste momento, devido à associação com osteossarcoma referida anteriormente, a terapia com teriparatida está limitada a uma duração máxima de dois anos e só pode ser realizada uma vez na vida de cada indivíduo^[95]. Acoplado ao facto do tratamento com teriparatida demonstrar uma eficácia contínua com aumento da BMD ao longo de toda a sua duração, isto realça a importância da adesão terapêutica durante o período completo^[95, 96]. Este medicamento está contra-indicado em crianças e jovens adultos, em grávidas, em indivíduos com hipercalcemia, ou na presença de fatores de risco de osteossarcoma, como Doença de Paget (osteíte deformante) e histórico de radioterapia^[97].

Apesar de existir evidência que um pré-tratamento com alendronato (ou ácido alendrónico) previamente à terapia com teriparatida aumente os biomarcadores de remodelação óssea, ainda não foram observadas alterações significativas na microestrutura óssea^[89, 91, 96].

Contudo, meta-análises recentes demonstraram que uma terapia combinada de teriparatida com outros fármacos reabsortivos, particularmente denosumab, se traduz num aumento superior da BMD a nível vertebral e da anca relativamente à monoterapia com apenas um destes fármacos^[98, 99].

Após o fim da terapia com teriparatida, os valores de BMD têm tendência a diminuir pronunciadamente em mulheres pós-menopáusicas que não tomam medicação anti-osteoporótica^[87, 100, 101]. O início de uma terapêutica com medicamentos antirreabsortivos, especialmente o denosumab e o ácido zolendrónico, permite uma continuação dos efeitos benéficos da teriparatida, não só mantendo os níveis de BMD, como prolongando o seu aumento^[101-103].

5. Formação Interna

Mediante a introdução recente de um medicamento bioequivalente da teriparatida (Movymia®) no mercado nacional, surgiu a necessidade de realizar uma formação interna na farmácia.

Foram realizadas duas sessões, com cerca de dez participantes em cada uma. Esta formação, da minha responsabilidade, teve como objetivo refrescar e aprofundar alguns conceitos relacionados com medicamentos biossimilares, referidos anteriormente, assim como sobre a osteoporose e o posicionamento da teriparatida no seu tratamento. Para esse efeito, foi elaborada uma apresentação simples em Microsoft® PowerPoint® para servir de apoio visual durante a formação (Anexo III). Visto que se tratava de um medicamento de injeção subcutânea, foi ainda necessário formar os colaboradores acerca da correta utilização da caneta, de modo a poder informar e auxiliar os utentes e responder a qualquer questão durante o atendimento. Com o apoio de uma amostra de caneta, agulhas e cartucho providenciados pela empresa farmacêutica que os comercializa, foi possível realizar demonstrações da correta utilização deste equipamento, abordando não só o manuseamento da caneta em si, como também os locais ideais de injeção (Figura 14) e a conservação correta do medicamento.

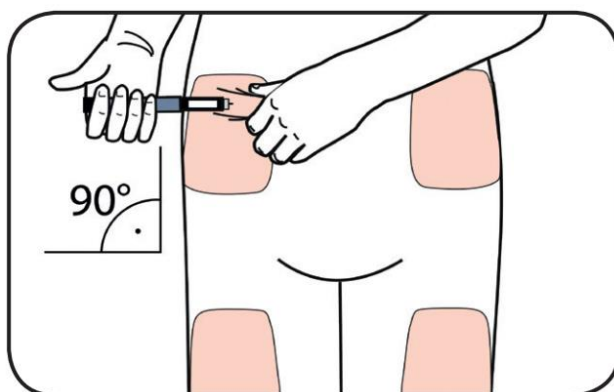


Figura 14 – Locais e modo de injeção da caneta. Adaptado do manual de instruções providenciado com a caneta^[104].

Os níveis plasmáticos de teriparatida atingem o seu pico após uma hora, aproximadamente^[83]. Tendo em conta os efeitos da hormona paratiroideia, os níveis de cálcio plasmático vão aumentar após a administração de teriparatida. Logo, os efeitos secundários reportados mais frequentemente são taquicardia, câibras musculares e tonturas, especialmente na primeira utilização, pelo que os utentes devem ser advertidos de modo a não criar alarme desnecessário^[83]. É ainda importante realizar a primeira injeção num local seguro e controlado, tendo em conta a possibilidade de tonturas^[83, 97].

Foram ainda abordadas medidas não farmacológicas de combate à osteoporose, assim como a suplementação com cálcio e vitamina D, que podem ser muito importantes no aconselhamento farmacêutico^[84, 86, 95].

Conclusão global

O meu estágio curricular permitiu-me ter uma visão muito concreta da realidade do funcionamento diário das várias valências a que os farmacêuticos se dedicam em farmácia comunitária. A atividade da Farmácia Porto é potenciada pelo seu horário de funcionamento (24 horas por dia, 365 dias por ano) e pela sua localização e acessibilidade, o que se traduz numa atividade intensa, com um elevado número de clientes e de colaboradores.

Assim, foi-me possível estagiar em todas as secções da farmácia, incluindo o *front office*, tanto no período diurno como (uma vez) no período noturno, o *back office* nas suas várias vertentes (receção e armazenamento de encomendas, gestão de *stocks*, contactos com utentes e distribuidores, etc.) e a secção de recursos humanos (PIM e receituário). Tive ainda a possibilidade de estagiar no laboratório e colaborar na preparação de manipulados. O meu envolvimento e participação em todas estas atividades demonstrou-me na prática a diversidade da atividade de um farmacêutico numa farmácia comunitária, que me tinha sido previamente apresentada durante o curso, mas de uma forma menos completa.

Foi também possível participar em diversas atividades de formação, principalmente como formando, mas também (uma vez) como formador, sobre temas que vieram enriquecer o meu estágio do ponto de vista científico. A atualização permanente é uma condição indispensável para qualquer profissional de saúde e os farmacêuticos em particular são confrontados muito frequentemente com novos fármacos, novas apresentações ou novas indicações para fármacos já no mercado.

Por fim, quero salientar que o estágio também constituiu um período de enriquecimento humano muito importante, em particular pelo contacto diário com os demais colaboradores da farmácia, mas também pela experiência do contacto com os clientes, com personalidades muito diversas e, por vezes, em situações anímicas de grande fragilidade e sofrimento.

Por tudo isto, posso afirmar com toda a certeza que o estágio na Farmácia Porto constituiu um marco muito significativo na minha carreira profissional e a nível pessoal.

Bibliografia

1. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Normas relativas à prescrição de medicamentos. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872 (acedido a 04/06/2024)
2. Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre manipulação de medicamentos OF.C-N006-00, de 10 de maio de 2018. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/normas_para_manipulacao_de_medicamentos_196109572265d63a3705564.pdf (acedido a 04/06/2024)
3. Crump A, Omura S. Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective. *P Jpn Acad B-Phys.* 2011;87(2):13-28.
4. Loescher W. Is the antiparasitic drug ivermectin a suitable candidate for the treatment of epilepsy? *Epilepsia.* 2023;64(3):553-66.
5. Direção Geral de Saúde, Norma nº 002/2011, de 14 de janeiro. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Disponível em <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/> (acedido em 01/06/2024)
6. Etty-Leal MG. The role of dose administration aids in medication management for older people. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2017;47(3):241-7.
7. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *J Nurs Scholarship.* 2003;35(3):207-.
8. Hersberger KE, Boeni F, Arnet I. Dose-dispensing service as an intervention to improve adherence to polymedication. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2013;6(4):413-21.
9. Pinto JF, Vilaça JL, Dias NS, editors. A Review of Current Pill Organizers and Dispensers. 2021 IEEE 9th International Conference on Serious Games and Applications for Health(SeGAH); 2021 4-6 Aug. 2021.
10. Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM).
11. Bhattacharya D, Aldus CF, Barton G, Bond CM, Boonyaprapa S, Charles IS, et al. The feasibility of determining the effectiveness and cost-effectiveness of medication organisation devices compared with usual care for older people in a community setting: systematic review, stakeholder focus groups and feasibility randomised controlled trial. *Health Technol Asses.* 2016;20(50):1-+.
12. Adams R, May H, Swift L, Bhattacharya D. Do older patients find multi-compartment medication devices easy to use and which are the easiest? *Age Ageing.* 2013;42(6):715-20.
13. Gilmartin-Thomas JF-M, Smith F, Wolfe R, Jani Y. A comparison of medication administration errors from original medication packaging and multi-compartment compliance aids in care homes: A prospective observational study. *International Journal of Nursing Studies.* 2017;72:15-23.
14. Swinglehurst D, Fudge N. Organising polypharmacy: unpacking medicines, unpacking meanings—an ethnographic study. *BMJ Open.* 2021;11(8):e049218.
15. (EDQM) EDftQoMH. Automated Dose Dispensing (ADD): Guidelines on best practice for the ADD process, and care and safety of patients.

16. Australia PBo. Guidelines on Dose Administration Aids and Staged Supply of Dispensed Medicines.
17. Albert V, Lanz M, Imanidis G, Hersberger KE, Arnet I. Stability of medicines after repackaging into multicompartiment compliance aids: eight criteria for detection of visual alteration. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2017;33(10):487-96.
18. ICH: Q 1 A (R2): Stability testing of new drug substances and products - Step 5.
19. Haywood A, D. Glass B. Evidence of Stability of Medicines Repackaged in Compliance Aids: A Review. *Current Drug Safety*. 2016;11(1):69-77.
20. Haywood A, Mangan M, Glass B. Stability Implications of Repackaging Paracetamol Tablets into Dose Administration Aids. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2006;36.
21. Society RP. Improving patient outcomes: the better use of multi-compartment compliance aids. Royal Pharmaceutical Society Great Britain; 2013.
22. Pharmaceutical Society of Australia. Guidelines for pharmacists providing dose administration aid services. Disponível em: <https://my.psa.org.au/s/article/Guidelines-for-pharmacists-providing-dose-administration-aid-services> (acedido a 12/06/2024)
23. Annemans L, Wittrup-Jensen K, Bueno H. A review of international pharmaco-economic models assessing the use of aspirin in primary prevention. *Journal of Medical Economics*. 2010;13(3):418-27.
24. Mylrea M, Robertson S, Haywood A, Glass B. Stability of Dispersible Aspirin Tablets Repacked into Dosette Boxes. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2012;42(3):204-7.
25. Raimi-Abraham B, Valle A, Galcera C, Barker S, Orlu M. Investigating the Physical Stability of Repackaged Medicine Stored into Commercially Available Multi-Compartment Compliance Aids (MCAs). *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2017;8.
26. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2218-30.
27. Kockler J, Robertson S, Hope D, Haywood A, Glass B. Stability of Paracetamol Tablets Repackaged in Dose Administration Aids for prn Use: Implications for Practice. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2013;43(3):218-20.
28. Glass BD, Haywood A, Llewelyn V, Mangan M. Compliance aids and medicine stability: new evidence of quality assurance. *Curr Drug Saf*. 2009;4(1):74-8.
29. Llewelyn VK, Mangan MF, Glass BD. Stability of sodium valproate tablets repackaged into dose administration aids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010;62(7):838-43.
30. Ayano G. Bipolar disorders and valproate: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutic effects and indications of valproate: Review of articles. *Bipolar Disord*. 2016;2(109):2472-1077.1000109.
31. Engmann B. Bipolar affective disorder and migraine. *Case Reports in Medicine*. 2012;2012(1):389851.
32. Redmayne N, Robertson S, Kockler J, Llewelyn V, Haywood A, Glass B. Repackaged sodium valproate tablets – Meeting quality and adherence to ensure seizure control. *Seizure*. 2015;31:108-11.

33. Bowen L, Mangan M, Haywood A, Glass B. Stability of Frusemide Tablets Repackaged in Dose Administration Aids. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2007;37(3):178-81.
34. McMahon BA, Chawla LS. The furosemide stress test: current use and future potential. *Renal Failure*. 2021;43(1):830-9.
35. Eid PS, Ibrahim DA, Zayan AH, Elrahman MMA, Shehata MAA, Kandil H, et al. Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: a systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(1):127-36.
36. Boles Ponto LL, Schoenwald RD. Furosemide (Frusemide) A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Review (Part I). *Clinical Pharmacokinetics*. 1990;18(5):381-408.
37. Asafu-Adjaye EB, Carlin AS, Jefferson EH, Bryant AR, Rothman B, Khan MA, et al. Comparative stability study of unit-dose repackaged furosemide tablets. *Clinical Research and Regulatory Affairs*. 2011;28(2):38-48.
38. National Health Service (NHS). Furosemide 20mg tablets (Alliance Healthcare (Distribution) Ltd). Disponível em: <https://www.sps.nhs.uk/home/tools/medicines-in-compliance-aids-stability-tool/> (acedido a 22/06/2024)
39. Robertson SG, Glass BD. Repackaging levothyroxine sodium tablets: storage conditions to maintain stability in a hot and humid environment. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2019;49(5):414-20.
40. Cartwright AC. *The British pharmacopoeia, 1864 to 2014: medicines, international standards and the state*: Routledge; 2016.
41. Elliott R. Appropriate use of dose administration aids. *Australian Prescriber*. 2014;37:46-50.
42. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: A Clinical Review of Adverse Effects and Management. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2003;15(1):33-48.
43. Perks S, Robertson S, Haywood A, Glass B. Clozapine repackaged into dose administration aids: a common practice in Australian hospitals. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2011;20(1):4-8.
44. Kohara T, Koyama T, Fujimura M, Tanaka H, Maeda J, Fujimoto T, et al. Y-931, a novel atypical antipsychotic drug, is less sensitive to oxidative phenomena. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2002;50(6):818-21.
45. Haywood A, Llewelyn V, Robertson S, Mylrea M, Glass B. Dose administration aids: Pharmacists' role in improving patient care. *Australas Med J*. 2011;4(4):183-9.
46. Emonet M, Citterio-Quentin A, Bourgeois S, Godard V, Boidin C, Barratier C, et al. Stability of clozapine tablets repackaged in dose administration aids using repackaging machines. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2024;ejhpharm-2023-004036.
47. Dokkedal-Silva V, Berro LF, Galduróz JCF, Tufik S, Andersen ML. Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use. *Harvard Review of Psychiatry*. 2019;27(5):279-89.
48. Resumo das Características do Medicamento: Rivotril.
49. National Health Service (NHS). Clonazepam 500microgram tablets (A A H Pharmaceuticals Ltd): Stability information. Disponível em:

<https://www.sps.nhs.uk/home/tools/medicines-in-compliance-aids-stability-tool/> (acedido a 22/06/2024)

50. Saran AK, Holden NA, Garrison SR. Concerns regarding tablet splitting: a systematic review. *BJGP Open*. 2022;6(3):BJGPO.2022.0001.
51. Sayeed VA, Gupta A, Khan MA. Stability of Split Tablets. In: Huynh-Ba K, editor. *Pharmaceutical Stability Testing to Support Global Markets*. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 153-60.
52. Espinosa J, Meister G, Rattu M, Lucerna A. The Risks of Patient Pill Splitting: A Case Report and Review. *Cureus*. 2023;15(11):e48610.
53. Mosena MS, Merwe EVd. The appropriateness and risks of tablet splitting : medifile : clinical review. *SA Pharmaceutical Journal*. 2009;76(7):30-6.
54. Helmy SA. Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2015;21(1):76-86.
55. Margiocco ML, Warren J, Borgarelli M, Kukanich B. Analysis of weight uniformity, content uniformity and 30-day stability in halves and quarters of routinely prescribed cardiovascular medications. *Journal of Veterinary Cardiology*. 2009;11(1):31-9.
56. Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(3):1359-67.
57. Hodel EM, Kaur H, Terlouw DJ. Stability of Dihydroartemisinin-Piperaquine Tablet Halves During Prolonged Storage Under Tropical Conditions. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(2):338-40.
58. Volpe DA, Gupta A, Ciavarella AB, Faustino PJ, Sayeed VA, Khan MA. Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;350(1):65-9.
59. Wójcik-Pastuszka D, Biedrawa AM, Haznar-Garbacz D, Musiał WS. The influence of physical division of tablets on the variability of release kinetics of gliclazide. *Monatsh Chem*. 2018;149(5):953-9.
60. Gilmartin JF, Marriott JL, Hussainy SY. Exploring factors that contribute to dose administration aid incidents and identifying quality improvement strategies: the views of pharmacy and nursing staff. *Int J Pharm Pract*. 2014;22(6):407-14.
61. Pinto JF, Vilaca JL, Dias NS, editors. AI-Based Pill Detection and Deblistering Spot Finder System for Smart Medication Dispenser. 2022 IEEE 10th International Conference on Serious Games and Applications for Health(SeGAH); 2022 10-12 Aug. 2022.
62. Dos Reis C, Teixo R, Mendes F, Cruz RS. Biosimilar medicines - Review. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):45-60.
63. Taher M, Shaari SS, Susanti D. "Biosimilar" generic version of biologic products? *Current Research on Biosciences and Biotechnology*. 2021;2(2):114-20.
64. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: Overview. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview> (acedido a 28/06/2024)
65. Direção de Informação e Planeamento Estratégico, INFARMED I.P.. Medicamentos Biossimilares - Caracterização do Mercado 2010-2020. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Medicamentos+Biossimilares+Caract>

eriza% C3%A7% C3%A3o+do+Mercado+2010-2020/5a0f190f-ed56-5ede-a6f4-542dca7c6784 (accedido a 01/06/2024)

66. Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars*. 2011;1:1-11.
67. European Medicines Agency. Biosimilar medicines can be interchanged, atualizado a 19 de setembro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged> (accedido a 01/06/2024)
68. Buske C, Ogura M, Kwon HC, Yoon SW. An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and regulatory requirements. *Future Oncol*. 2017;13(15):5-16.
69. van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Biosimilar Versus Generic Drugs: Same But Different? *Appl Health Econ Hea*. 2015;13(2):125-7.
70. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(22):3191-6.
71. Horowitz MC, Xi YG, Wilson K, Kacena MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth F R*. 2001;12(1):9-18.
72. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2029-49.
73. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):20.
74. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
75. Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: Is it really different?. A basic science perspective. *Injury*. 2007;38(SUPPL. 1):S90-S9.
76. Kamiya N, Ye L, Kobayashi T, Mochida Y, Yamauchi M, Kronenberg HM, et al. BMP signaling negatively regulates bone mass through sclerostin by inhibiting the canonical Wnt pathway. *Development*. 2008;135(22):3801-11.
77. Liu JQ, Xiao Q, Xiao JN, Niu CX, Li YY, Zhang XJ, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Tar*. 2022;7(1).
78. Boivin G, Simi C, Buffet A, Farlay D, Meunier PJ. The degree of mineralization of bone tissue (DMB) measured by computerized quantitative contact microradiography. *J Bone Miner Res*. 2002;17(5):956-.
79. Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, Karim L, McNamara LM, Augat P. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury-International Journal of the Care of the Injured*. 2016;47:S11-S20.
80. Berry ME. DXA Scanning of the Lumbar Spine and Proximal Femur. *Radiol Technol*. 2018;89(5):509-15.
81. Chen PQ, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21(11):1785-90.

82. Hassan N, Gregson CL, Tobias JH. Anabolic treatments for osteoporosis in postmenopausal women. *Fac Rev.* 2021;10:44.
83. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.
84. UpToDate. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis> (acedido a 17/06/2024)
85. Direção Geral de Saúde. Norma nº 004/2019, de 14 de agosto. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/08/14/prevencao-e-tratamento-da-deficiencia-de-vitamina-d/> (acedido a 17/06/2024)
86. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(4):827-36.
87. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SAM, Finkelstein JS. Effects of Teriparatide Treatment and Discontinuation in Postmenopausal Women and Eugonadal Men with Osteoporosis. *J Clin Endocr Metab.* 2009;94(8):2915-21.
88. Orwoll E, Scheele W, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):9-17.
89. Fahrleitner-Pammer A, Burr D, Dobnig H, Stepan JJ, Petto H, Li JL, et al. Improvement of cancellous bone microstructure in patients on teriparatide following alendronate pretreatment. *Bone.* 2016;89:16-24.
90. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis Int.* 2011;22(2):391-420.
91. Stepan JJ, Burr DB, Li J, Ma YL, Petto H, Sipos A, et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2010;21(12):2027-36.
92. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30(3):312-21.
93. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004;32(4):426-38.
94. Vahle JL, Zuehlke U, Schmidt A, Westmore M, Chen PQ, Sato M. Lack of Bone Neoplasms and Persistence of Bone Efficacy in Cynomolgus Macaques After Long-Term Treatment With Teriparatide [rhPTH(1-34)]. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2033-9.
95. Hiligsmann M, Cornelissen D, Vrijens B, Abrahamsen B, Al-Daghri N, Biver E, et al. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporosis Int.* 2019;30(11):2155-65.

96. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporosis Int.* 2016;27(8):2395-410.
97. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2007;2(4):499-507.
98. Sun Y, Li Y, Li JB, Xie XP, Gu F, Sui ZJ, et al. Efficacy of the Combination of Teriparatide and Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:888208.
99. Lou S, Lv H, Yin P, Li Z, Tang P, Wang Y. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis Int.* 2019;30(1):59-70.
100. Lee S, Hong N, Kim KJ, Park CH, Lee J, Rhee Y. Bone Density After Teriparatide Discontinuation With or Without Antiresorptive Therapy in Pregnancy- and Lactation-Associated Osteoporosis. *Calcified Tissue Int.* 2021;109(5):544-53.
101. Burkard D, Beckett T, Kourtjian E, Messingschlager C, Sipahi R, Padley M, et al. Effects of bone remodeling agents following teriparatide treatment. *Osteoporosis Int.* 2018;29(6):1351-7.
102. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LDA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone.* 2017;98:54-8.
103. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):87-97.
104. Electronic Medicines Compendium. Instructions for use - Movymia® Pen, User Manual. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/usermanual.10780.pdf> (acedido a 16/07/2023)

Anexos

Anexo I. Ficha de Preparação de Suspensão Oral de Ivermectina 1mg/mL



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Utente Nome: Farmácia Porto **Contacto:**

Prescritor Nome: **Contacto:**

Anotações

Medicamento: Suspensão Oral de Ivermectina 1mg/mL
Forma farmacêutica: Suspensão **Quantidade:** 100 ml **Nº de lote:** 2024/0867FV
Composição para 10 ml Ivermectina USO HUMANO 10 mg, Excipientes q.s.p. 10 ml

Composição:					
Matérias-Primas	Lote	Origem	Qde. para 10 ml	Qde. calculada	Qde. pesada
Ivermectina USO HUMANO	120723	GUINAMA S.L.U	10 mg	0,100301 g	
Excipiente B12 Aroma	233842-Q-1	Acofarma	c.s.	99,899699 ml	

Técnica de Preparação:
Verificar a limpeza e arrumação do laboratório; pesar e pulverizar a ivermectina em almofariz de vidro; adicionar 1/3 do excipiente B12 em pequenas porções, misturando até obter uma suspensão homogênea; transferir para uma proveta rolhada; lavar o almofariz com a maioria do excipiente restante; agitar e verificar o pH (5-6) e ajustar, se necessário; completar o volume e homogeneizar.

Embalagem acondicionamento:			
Material	Tipo	Lote	Origem
Rótulo	Secundario	T40R10004	Altronix
Cartonagem	Secundario	XX-2	Medesign
Frasco 125mL vidro âmbar tipo III	Primario	220486	GUINAMA S.L.U
Seringa Estérei	Primario	SM45640	Alliance

Controlo de qualidade do produto acabado:			
Características	Conforme	Não conforme	Observações
Características organolépticas (cor, cheiro, aspeto geral)			
Quantidade/massa/volume conforme prescrição			
pH 5-6			
Conclusão da verificação	Aprovado		Rejeitado

Prazo de utilização	Condições de conservação
01-08-2024	Conservar em embalagem de vidro estanque e opaca, ao abrigo da luz e no frigorífico.

Operador: Flávia Vieira	Supervisor: Adriana Osório
--------------------------------	-----------------------------------

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	5,75	3 x 5,75	17,25
	0 ml Restantes	5,75	0 x 0 x 5,75	0
			Subtotal A	17,25

- Matérias-Primas				
Matéria-prima	Preço unitário	Qde. a usar	Factor multiplic.	Valor
Ivermectina USO HUMANO	14,208 /g	0,100301 g	2,5	3,5627
Excipiente B12 Aroma	0,0201 /ml	99,899699 ml	1,9	3,8207
			Subtotal B	7,38

- Material de embalagem					
Materials de embalagem	Tipo	Preço por unidade	Qde. utilizada	Factor multiplic.	Valor
Rótulo	Secundario	0,041	1	1,2	0,049
Cartonagem	Secundario	0,5	1	1,2	0,6
Frasco 125mL vidro âmbar tipo III	Primario	1,176	1	1,2	1,411
Seringa Estéril	Primario	0,09	1	1,2	0,108
				Subtotal C	2,17

Preço de venda ao público do medicamento manipulado		Valor
(A + B + C) x 1,3		34,842023
IVA (6%)		2,09
TOTAL PVP		36,93

Anexo II. Exemplos de publicações nas redes sociais da Farmácia Porto

Farmácia Porto
16 de março de 2023 · 🌐

Quem por aqui sofre desta doença? 🧐 Para quem sofre deste tipo de problema, a nossa Farmácia preparou uma quinzena dedicada aos diabéticos.

- 📌 Aconselhe-se com a nossa equipa sobre os produtos mais adequados para si.
- 🔥 Tenha acesso a ofertas exclusivas da nossa Farmácia
- 🚫 Limitado ao stock existente
- 📍 Visite-nos



QUINZENA DA SAÚDE DO DIABÉTICO

SAIBA MAIS JUNTO AO BALCÃO

a cuidar de si
farmácia

* Valido de 15/03/2023 a 31/03/2023.

Farmácia Porto
18 de março de 2023 · 🌐

🧡 ESPECIAL DIABÉTICOS 🧡 No último ano foram registados 79.241 novos casos de Diabetes!

A incidência desta doença está a crescer e atinge cerca de 13% da população adulta portuguesa.

A pensar em todos os nossos clientes que sofrem desta doença, preparamos uma quinzena especial, com aconselhamento personalizado. 🧡 Não deixe de procurar ajuda! Aconselhe-se com a nossa equipa! Visite-nos! 🧡



NO ÚLTIMO ANO FORAM REGISTADOS

79 241

NOVOS CASOS DE DIABETES

a cuidar de si
farmácia

QUINZENA DA SAÚDE DO DIABÉTICO
15/03/2023 A 31/03/2023

🔴 **QUINZENA DO DIABÉTICO** 🔴
 A diabetes é um problema sério de saúde, por isso é necessário estar atento a todo o tipo de sintomas para atuar o mais rápido possível.
 🍷 **Aconselhe-se conosco e saiba quais os produtos mais adequada para si!**
 ❤️ **Temos uma equipa preparada para o receber e ajudar a lidar com esta doença!**

SINTOMAS DA DIABETES

1. Sede excessiva

2. Perda de peso

3. Perda de energia

4. Visão turva

5. Perda de peso

6. Visão turva

Mais 2

a saúde do seu farmácia

🌟 **Quinzena da Saúde do Diabético** 🌟
 Na nossa quinzena da saúde do diabético, deixamos-lhe aqui algumas sugestões de suplementos alimentares que vão melhorar o seu dia-a-dia. Obtenha mais informações junto dos nossos farmacêuticos 🍷

suplementação para o **DIABÉTICO**

a saúde do seu farmácia

Win-Fit crómio

VITAMINA B3 300 µg 4000 I.U.

SÁUDE DO SISTEMA IMUNITÁRIO

O controlo da glicémia/níveis de açúcar constitui a medida mais eficaz para proteger os **DIABÉTICOS** de infeções.

a saúde do seu farmácia

Cubitan

Para a gestão nutricional da manutenção associada a doença em diabéticos com feridas crónicas como o **PÉ DIABÉTICO**

FAÇA COMISSÃO O **TESTE DA GLICÉMIA**

Procure o aconselhamento do nosso farmacêutico junto do balcão da nossa **FARMÁCIA**.

Medicamentos Biossimilares



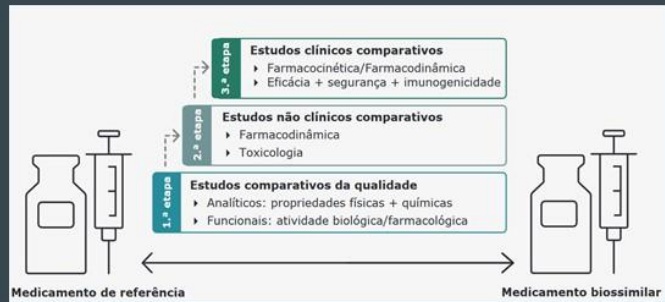
O que são medicamentos biossimilares?

- Medicamentos **biológicos** altamente similares a um medicamento de referência;
- Grande **variedade intrínseca**, mas sem diferença significativa a nível clínico;
- Maioritariamente **proteínas**, de tamanho variável;
- Aprovados pela EMA, mas intercambialidade é da responsabilidade das agências reguladoras de cada estado-membro.



Medicamentos biossimilares vs Genéricos

- No caso dos genéricos, os estudos clínicos são focados na **bioequivalência farmacocinética** (biodisponibilidade, AUC, ...);
- A produção de biossimilares origina moléculas com pequenas diferenças (micro-heterogeneidade);
- São necessários mais estudos para a sua introdução (estudos de estrutura e atividade biológica; **imunogenicidade**);
- Extrapolação.

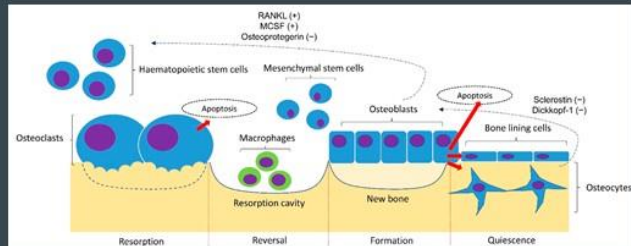


Categorias de medicamentos biológicos	Biossimilar aprovado na UE (09/2019)
Polissacáridos	
Heparinas de baixo peso molecular	▶ Enoxaparina sódica
Proteínas	
Fatores de crescimento	▶ Epoetina ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormonas	▶ Follitropina alfa ▶ Insulina glargina ▶ Somatropina (hormona do crescimento) ▶ Teriparatida ▶ Insulina lispro
Proteínas de fusão	▶ Etanercept
Anticorpos monoclonais	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Osteoporose

Doença óssea metabólica onde ocorre perda de massa e alteração da arquitetura óssea, levando a um aumento do risco de fratura e possível perda de mobilidade;

- Idade, sexo, histórico familiar;
- Diabetes mellitus;
- Doenças inflamatórias;
- Tratamentos de longa duração com glucocorticoides sistémicos.



Movymia[®]
Teriparatide

Teriparatida

Medicamento bioequivalente do Forsteo, comercializado pela Stada;

Análogo recombinante dos aminoácidos 1-34 da hormona paratiroideia (PTH);

Estimulação dos osteoblastos, melhor absorção do cálcio a nível GI e menor perda pela urina;

Cada cartucho contém 28 doses, para 28 dias.



- Conservar no frigorífico;
- Não utilizar a caneta ou os cartuchos com outros medicamentos/dispositivos;
- Alguns doentes podem ter taquicardia e/ou tonturas nas primeiras utilizações;
- Dores e/ou irritação na zona de aplicação (medicamento biológico);
- **Não pode ser utilizado por mulheres grávidas ou a amamentar;**
- Se o doente se esquecer, pode utilizar a caneta mais tarde, mas **nunca duas vezes no mesmo dia.**

Recomendações adicionais

- Alterações no estilo de vida:
 - Cessação tabágica
 - Diminuição do consumo de álcool
 - Exercício físico
 - Consumo de alimentos ricos em cálcio
- Suplementação com vitamina D e cálcio;



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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