U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Calheno Ramada Rua

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Calheno Ramada Rua

Ospedale San Carlo Potenza

Farmácia do Campo

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Floriana Centore
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Joana Mendes

Outubro 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, 01 de outubro de 2024

Beatriz Calheno Ramada Rua

Resumo

Este relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, contemplando duas componentes, uma correspondente ao estágio em farmácia hospitalar e outra correspondente ao estágio em farmácia comunitária.

O estágio em farmácia hospitalar decorreu durante 3 meses em Itália, no Hospital San Carlo em Potenza, onde foram desenvolvidas 4 atividades, uma relacionada com a gestão e controlo de stock de luvas após falta de matérias-primas, o uso off-label do fármaco rituximab para o tratamento da hemofilia adquirida e ainda uma atividade sobre o uso de bombas elastoméricas, bem como a realização de uma lista dos medicamentos mais utilizados no hospital no contexto de falhas de software no sistema informático do hospital.

No estágio em farmácia comunitária houve a oportunidade de auxiliar os utentes através da realização de revisão da medicação, bem como aconselhar os utentes no uso da nistatina após utilização de corticosteroides inalados e esclarecer vários aspetos na utilização de anticoagulantes orais.

Foram também desenvolvidos dois temas no âmbito de farmácia comunitária, sendo um deles "O uso de inaladores no controlo da Asma e DPOC" onde foram aprofundadas as técnicas de inalação com cada dispositivo inalatório bem como as características destas doenças respiratórias e dos fármacos utilizados no seu tratamento. O outro tema, denominado "Tratamento e profilaxia de infeções pelo vírus Herpes Simplex: possíveis alternativas", onde são exploradas várias opções para o tratamento e/ou profilaxia de infeções causados pelo vírus Herpes.

Agradecimentos

Depois de 5 longos anos cheios de desafios e muitas aventuras, chego ao fim sabendo que estes foram de facto os melhores anos da minha vida, mas que só aqui cheguei graças a inúmeras pessoas que me acompanharam neste percurso e que por isso não posso deixar de lhes agradecer:

A todo o pessoal docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por todo o conhecimento que me permitiram adquirir, no melhor ambiente que poderia desejar. Agradecer também à minha orientadora, a professora Helena Carmo, por todo o apoio que me deu durante estes 6 meses;

À minha família, mas principalmente aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre me deram, e que sem eles não poderia ter feito este caminho. À minha irmã, por ser um bocadinho de casa no Porto e me receber sempre de braços abertos. Ao meu irmão, por me mostrar as coisas de outra perspetivas e me fazer viver a coisas de maneira mais leve. Por fim, à Ié Ié, por ser um raiozinho de sol e a melhor desculpa para não ter de estudar;

Deixo também um agradecimento especial aos meus avós, que onde quer que estejam, sei que me protegeram e que estariam orgulhosos de a netinha acabar o curso;

Aos meus amigos de infância, Diogo, Mariana e Rui, por me ouvirem reclamar de coisas aleatórias e estarem sempre na terrinha prontos para me receber;

Às amigas que a faculdade me deu: a Leo que esteve comigo desde o primeiro até ao último dia e que tenho a certeza que me vai acompanhar para o resto da vida; à Marisa e à Joana que também estão comigo desde os primórdios da minha jornada aqui e que sempre que precisei delas nunca me falharam; à Inerte por ser a alma de todas as festas; à Sabrina e á Patrícia por serem as melhores companheiras de aventura de sempre. À Catarina por estar sempre à minha espera às 7:59, a Raquel por ser a minha companhia nos rissóis e na baguete cachorro e a Filipa por me acompanhar sempre no café depois de almoço. Agradecer também à Joana Soares, Tatiana, Bia Santos e Carolina por serem as melhores parceiras de cartas que poderia pedir;

À minha madrinha, a Avelino, por me incentivar a fazer o que gosto e ser um exemplo para mim;

Às meninas da residência, mas principalmente a Salomé, por ser a melhor colega de quarto e amiga de todas as horas, do crochê e dos gelados e a Ana, por ser um bocadinho da FFUP na residência e pelas horas que passamos a conversar;

Ao NASA e à Margarida, por me fazerem crescer e me fazerem dar o meu melhor;

À praxe de farmácia, por ser uma segunda casa, um porto de abrigo e o que me motivava a ir todos os dias à faculdade;

Ao hospital San Carlo em Potenza e a todas as pessoas que lá nos acompanharam, que além de todo o conhecimento que me transmitiram, ensinaram-me a fazer as coisas piano piano e garantiram que aproveitava o meu tempo lá. Agradecer também às pessoas que conheci na Universidade della Basilicata, por serem um porto seguro sempre que precisei;

À equipa da farmácia do Campo, à Joana, Catarina, Jaime e Emanuel por fazerem ir estagiar um prazer, por toda a paciência enquanto me ensinavam e por me acompanharem nestes 3 últimos meses que foram desafiantes para mim. Graças a vós consegui ganhar um gosto especial por farmácia comunitária.

Por fim, agradecer a todas as pessoas que se cruzaram comigo neste caminho e que deixaram um bocadinho delas em mim.

"Pela vista de Cristal
Chora a mocidade
Seus amores vividos
Na ilusão de eternidade
Capas negras
Sobre as águas
Para o Douro embalar
Sonhos, sorrisos e mágoas
Para sempre vou lembrar"

Grupo de Fados da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
"Insígnias ao Vento"

Índice geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Agradecimentos v
Índice geral vii
Índice de Tabelas viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos. ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
Section A – Hospital Pharmacy 1
1-Contextualization of the Curricular Internship 1
2-Schedule 1
3-Developed activities 3
Activity 1: Types of gloves and their stock management at the hospital 3
Activity 2: Preparation of a list with drugs present in the automated cabinet. 4
Activity 3: Off-label request of Rituximab for Acquired Hemophilia 6
Activity 4: Aspects to be considered in the use of elastomeric pumps 7
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 9
1-Contextualização do estágio curricular 9
2-Cronograma 10
3- Atividades desenvolvidas 11
Atividade 1: Precauções na toma de apixabano 11
Atividade 2: Uso da nistatina para a prevenção de infeções orais decorrentes do uso de corticosteroides inalados 12
Atividade 3: Revisão da Medicação 13
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 15
Tema 1 – Uso de inaladores no controlo da Asma e DPOC 15
Tema 2 – Tratamento e profilaxia de infeções pelo vírus Herpes Simplex: possíveis alternativas 25
Conclusão global 34
Bibliografia 35
Anexos 38

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma do estágio em Farmácia Hospitalar……1
Tabela 2- Cronograma do estágio em Farmácia Comunitária……..10
Tabela 3- Vantagens e Desvantagens dos pMDI……21
Tabela 4- Vantagens e desvantagens dos DPI……..22
Tabela 5- Vantagens e desvantagens dos SMI……23
Tabela 6- Erros na utilização de inaladores……24

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AINES- anti-inflamatórios não esteroides

DPI- inaladores de pó seco

DPOC- da doença pulmonar obstrutiva crónica

GAG- Glicosaminoglicanos

gB- Glicoproteína B

gD- Glicoproteína D

gH- Glicoproteína H

GINA- Global Initiative for Asthma

gL- Glicoproteína L

GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HSV- Vírus Herpes Simplex

ICS- Corticosteroides inalados

LABA- β-agonistas de longa duração

LAMA- antagonistas muscarínicos de longa duração

MNSRM- Medicamentos não sujeitos a receita médicaNK- Células natural killer

pMDI- inaladores pressurizados doseáveis

ROS- Espécies reativas de oxigénio

SABA- β-agonistas de curta duração

SMI- Inaladores de névoa suave

TLR- Toll-like receptors

U.Ma.C.A- Unita' Operativa Manipolazione Citostatici e Antiblastici"- Cytostatic and Antiblastic Manipulation Operational Unit

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Section A – Hospital Pharmacy

1-Contextualization of the Curricular Internship

The Curricular Internship in hospital pharmacy took place from February to April in the hospital San Carlo in Potenza, Italy. The San Carlo Hospital in Potenza is part of "San Carlo" regional hospital that is made up of different units in other cities in the Basilicata region like the hospitals in Melfi, Lagonegro, Villa d' Agri and Pescopagano. (1)
The management of the Pharmaceutical Services are under the responsability of Dt.ssa Floriana Centore and are organized in various departments: Medical Devices on floor 0, Outpatient, Medicine Deposit and U.Ma.C.A. ("Unita' Operativa Manipolazione Citostatici e Antiblastici"- Cytostatic and Antiblastic Manipulation Operational Unit) on floor 1 and the Direction and Pharmacovigilance on floor 2. The team is composed by pharmacists, nurses, and operational assistants.

2-Schedule

The schedule of the internship at the Hospital Pharmacy is depicted in Table 1.

Table 1 – Schedule of the internship in Hospital Pharmacy

Period	Pharmacy Department
6 February – 8 March	Medical Devices
12 March – 3 April	Pharmacy Deposit
8 April- 26 April	Pharmacy Deposit and U.Ma.C.A

The beginning of the internship was on floor 0, in the Medical Devices Deposit. There, the pharmacist would receive the requests from the different hospital wards (each ward had a specific day to do the request, for example, the Infectious Disease ward could only do the request on Mondays and Thursdays, except emergencies) and approve the quantity and the devices requested through the hospital informatic system. Then the list was given to the technicians that would collect the medical devices that were put in a cart and sent to the respective ward. Two lists were printed, one was sent to the ward so that the ward

could confirm the received material and the other was kept on the pharmacist's office for traceability purposes (and signed by the technician that attended to the request). In addition to approving the requests from the wards, it was the pharmacist job to make orders of any missing device as well as manage the existing stock. If a new device is requested, the pharmacist must do an application to the superintendent who may or may not approve.

In March the internship took place in the Pharmacy Deposit. In this department, they prepare the drugs requests from the different wards. This procedure is made with the aid of two automated cabinets, one for refrigerated medicines and other for room temperature drugs. There is also another room for bulkier drugs and diet supplements. In the corridor there are cabinets with antiviral drugs, cystic fibrosis, and anticancer agents. In the pharmacist's office there is a locked cabinet with narcotics that is only opened when there is a request. Patients in medical release can also pick up their medicine (new or chronic use) in this floor, but the medicine is stored in a different and smaller cabinet, almost like a mini pharmacy. The first cycle of therapy of patients of any protocol (antiviral or anticancer drugs for example) must be taken in this floor where the drug is delivered to the patient or nurse and one copy of the receipt is made to keep in the pharmacy to be introduced in the system. The original receipt is given to the patient and stamped by the pharmacy as proof that the medicine has been delivered.

The pharmacist is responsible for the medicine stock management, dispensing the first cycle of therapy to patients, giving the narcotics to the wards and the validation of the requests made by the different wards.

In the last week, the internship has taken place in U.Ma.C.A, located also on the first floor. This department oversees the preparing of the cytostatic and antiblastic medicines as well as parenteral nutrition preparations. The drugs are prepared according to a medical prescription that is validated by the pharmacist. Then the protocol is executed by nurses in the laboratory. The calculations that are needed for the preparation of the therapy are calculated automatically by the informatic system. The lab works in "Drug Day", in other words, for optimizing the medicines, there are specific days for the use of certain medicines, for example, on Mondays are prepared the therapies for lung and colorectal cancer, that are composed by similar regimens. The pharmacist also has the duty of selecting the drugs that are available in the hospital as well as verifying the batch and

expiration date of the drugs. The optimization of the raw materials and its rational use also takes part in the pharmacists' responsibilities. The final preparation is then taken to the respective ward (usually Oncology or Hematology).

3-Developed activities

Activity 1: Types of gloves and their stock management at the hospital

During the internship there was lack of many medical devices, including gloves, given that the manufacturer could not deliver the quantity requested due to a lack of raw materials to produce the gloves. Faced with this situation it was necessary to rationalize the different types of gloves available at the hospital, among the different wards and, for that purpose, to better understand the correct use of this protective equipment.

Gloves are a type of personal protective equipment (PPE) alongside disposable gowns and masks. This PPE should be used whenever health professionals contact with biological fluids or materials potentially infectious, as well as with drugs and solvents. (2)

According to their purpose and the material they are made of, gloves can be classified into two main types: surgical and exam gloves (3). According to the Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of September 5 (4), surgical gloves are classified as a class IIa medical device since they are an invasive surgical device for temporary use. On the other hand, exam gloves are classified as a class I medical device because they are a non-invasive device or invasive only in a natural body orifice. (5)

Exam gloves are usually made thinner and ambidextrous and are used for minor interventions and routine medical check-ups so, according to their purpose, they can be sterile or non-sterile (depending on the manipulation risk) and should be used during short periods of time. Alternatively, surgical gloves are made thicker and are made to be worn during longer periods of time. They are always packed in sterile bags, distinguishing the right and left hands. (2)

Concerning the materials they are made of, there are 4 different glove materials at the hospital: nitrile, vinyl, latex, and polyethylene. Latex is extracted from various plants, being *Hevea brasiliensis*, the most common one. This material is widely used both for surgical and exam gloves due to its high protection barrier against microorganisms and biological fluids, but also due to its good mechanical proprieties like elasticity, sensitivity, and comfort, being

ideal for delicate interventions. However, latex has many impurities, including proteins that are responsible for allergic reactions. Nitrile gloves are thicker compared to latex gloves. They have larger shelf life, hardness and resistance to oil and non-polar solvents, being comfortable, soft, and flexible. Conversely, nitrile gloves provide lower sensitivity and present a rougher texture and afford lower protection against pathogens and high temperatures, as compared to latex. Nonetheless, nitrile is one of the most used synthetic rubbers due to its low cost. Vinyl gloves have poorer mechanical properties compared to both nitrile and latex gloves, displaying lower strength, comfort, and sensitivity as they have a loose fit. This kind of material is recommended for non-sterile environments and handling of non-hazardous substances. Permeability to certain drugs is also a drawback of this material. On the positive side, it doesn't have residual proteins, and it is a much cheaper material. Lastly, polyethylene is a flexible and high resistance material against high temperatures, electricity, chemicals, and degradation. Due to its versatility when it comes to its production (varying thickness and texture), polyethylene has a wide range of usage, extending beyond the medical field. (2)

The pharmacist responsible for the deposit of medical devices, taking all this knowledge into consideration, was able to manage the existing stock available at the warehouse until the arrival of the newly ordered gloves. This management was made by reducing the number of gloves attributed to each ward or by changing the material, according to the risk and activity of the expected manipulations. In most cases, nitrile gloves were replaced by vinyl since nitrile gloves display higher barrier and resistance properties comparing to vinyl gloves and were therefore reserved for higher risk procedures. (6)

In the case of exam gloves, there were no other alternatives available, so the only recommendation was to use the existing gloves more rationally, until the new material arrived. Requesting material to the other hospitals was also an option but only small amounts of gloves could be obtained.

Activity 2: Preparation of a list with drugs present in the automated cabinet.

Through the internship, some problems related to the automated cabinets occurred that compromised the efficiency and safety of the requests of medicines for the wards. The cabinet used is called Kardex, composed by 27 carts with several shelves that move in a rotative way, optimizing the gathering of the medicines with the aid of a software

(Mercurio). When a problem occurs usually the solution is taking the most used medicines out of the cabinet and take everything by hand following the printed request. This causes some confusion due to the lack of space in the room and because the medicines that remain in the cabinet must be searched manually in the computer which is time consuming. In this sense, the idea of creating a list using Excel, with every medicine's position in the automated cabinet emerged, making the search easier and less time consuming. The medicines were organized by the following aspects:

- Code- this information allows to reduce the errors when collecting the medicine since each medicine has its own code.
- Name- The drugs were organized by alphabetical order.
- Dosage
- Pharmaceutical form
- Location- Composed by the number of the cart and the number of the shelf where the medicine is located (for example: 22-6: cart number 22, shelf 6). This number can be introduced in the Kardex keypad that allows the cabinet to move to that location (in normal situations this is made automatically by the software).

After the main list was made, the medicines were grouped in two separate lists. One was organized by pharmaceutical form, namely ointments and creams, syrups, and oral suspensions and collyrium. This allows a fast gathering and list consultation for wards like pediatrics, ophthalmology, and dermatology, since the first list is quite extensive. The other one contained the most requested medicines by the ward.

This may represent an added value since all the medicines can remain inside the cabinet, reducing the errors of retrieving the medicines by hand but also helping with replenishment of the medicines that was almost impossible without the software working.

The list, once completed, was sent to the responsible pharmacist. The digital format allows updating the document and the search through the "filter" option in Excel. Hopefully this list is useful and added value to the department when this kind of problems occur.

Activity 3: Off-label request of Rituximab for Acquired Hemophilia

There was a request for the use off-label of rituximab for a patient with Acquired Hemophilia nonresponsive to the corticosteroid's standard treatment. In that case, cyclophosphamide could not be used because the patient suffered from renal insufficiency. (7), (8)

According to EMA (European Medicines Agency), off label use is the "Use of a medicine for an unapproved indication or in an unapproved age group, dosage, or route of administration".(9)

In this specific case, Acquired Hemophilia is not among the indications of rituximab in its summary of product characteristics. It is indicated for the treatment of non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis and pemphigus vulgaris.(10)

For the request to be approved, the requesting doctor must present the following information:(11)

- Unique characteristics of the case
- Absence of other valid therapeutic alternatives
- Presence of scientific evidence
- Drug regimen
- Patient's informed consent

Acquired Hemophilia is a condition where the body produces autoantibodies directed to a coagulation protein, factor VIII, resulting in spontaneous hemorrhages that can be life threatening. It affects mainly elderly people and may occur also in pregnancy. The disease often appears together with autoimmune diseases and solid tumors, but in the majority of cases, the cause for its development is idiopathic. (12)

There are two main approaches for the remission of the disease: prevention and control of bleeding (with hemostatic agents) and the eradication of autoantibodies against factor VIII with immunosuppressive therapy. The immunosuppressive therapy is usually made with corticosteroids alone or in association with cyclophosphamide as first-line treatment. When these two agents do not work, rituximab can be used. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody against CD20 present in B-cell lymphocytes. In B-cells development, CD20 is highly expressed, from pre- B lymphocytes to activated mature B-cells. These last cells are work as antigen presenting cells and are promoters of the production of cytokines

and immunoglobulins (responsible for the development of autoimmunity) by plasma cells. Therefore, the selective elimination of these cells may be effective for the treatment of this disorder, since rituximab intervenes in all the steps of B-cells development. (12)

The combination of corticosteroids and cyclophosphamide achieved higher remission rates, but this therapy is also associated with higher occurrence of adverse reactions. Taking these factors into account, rituximab is recommended as second line therapy for patients with poor prognostic factors and patients that don't tolerate or can´t use first-line treatment.(7, 13)

Activity 4: Aspects to be considered in the use of elastomeric pumps

As mentioned before, at the U.Ma.C.A the team prepares the chemotherapy in a "Drug Day" mode. Every week, one day dedicated to the preparation of the chemotherapy in elastomeric pumps, mostly used for colorectal cancer drugs administration. Due to its particularities, the responsible pharmacist of the department highlighted the importance of knowing how the pump works.

Elastomeric infusion pumps are medical devices intended for the intravenous administration of various types of drugs, such as antibiotics, analgesics or chemotherapy.(14)

They are classified as a type IIb medical device, since they are an active medical device intended to administer substances to the body that can be harmful, in this case, due to the nature of the administered substances. (5)

These devices are constituted by an outer transparent plastic container with a reservoir made of flexible elastomer, that can be made of different materials such as latex, silicone or polyisoprene. When filled, this flexible elastomer membrane stretches, creating pressure that will be responsible for the administration of the medicine. (15, 16)

Each pump has a predefined volume and infusion time set by the device supplier. (17)

The use of this device has numerous advantages like the ease of use, portability, no need of power source (14), and improved patients' quality of life and autonomy since this kind of therapy can be made at home. (16). Additionally, elastomeric pumps grant a reliable and continuous drug administration at a constant flow rate without any device noise. Moreover, they present a better cost-effectiveness relatively to electronic pumps. (16).

However, the use of this medical device carries some limitations such as lower delivery drug rate in comparison to electronic pumps, presence of residual volume after infusion (important with narrow therapeutic window drugs), absence of alarms in case of failure during administration and variation of several environmental factors, including temperature, that can influence flow rate. (14, 16)

Patients also don´t receive surveillance and care in case of therapeutic failure or any disease related to the drugs administered. (17)

There are some important recommendations that should be given to the patients: depending on the pump, the device should be kept at the heart height, since the height can influence flow rate. If the drug needs to be stored in the refrigerator, it should be brought to room temperature before administration. In case of longer infusion times that involve the patient sleeping with the device, it shouldn't be under the bedsheets or too close to the bed since it can increase the temperature to a level that can lead to drug degradation (around 32 ºC). Direct sun exposure on the device is also not recommended for the same reasons.(18)

As an integral part of the process, the pharmacist must take all necessary measures to ensure the correct preparation of the medicine, as well as provide all information the patient needs to ensure the success of the therapy.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Comunitária foi realizado de maio a agosto na Farmácia do Campo. A Farmácia do Campo localiza-se no centro da cidade do Porto, na Praça da República. A farmácia possui um conjunto de utentes muito diversificado já que se encontra próxima de vários alojamentos turísticos, tendo assim grande afluência de utentes estrangeiros, como também tem nas proximidades o Centro de Atendimento a Toxicodependentes (CAT), recebendo também utentes em tratamento para a toxicodependência. Ainda assim, a maioria dos utentes habituais da farmácia são utentes idosos polimedicados e residentes da zona envolvente da farmácia.

Desde 2013, a Farmácia do Campo está inserida no grupo de farmácias Holon, que além de possuírem uma vasta gama de produtos de marca própria, também tem vários serviços com vista a atender às necessidades dos utentes. Entre os serviços prestados pela Farmácia do Campo estão a medição de parâmetros bioquímicos (colesterol, triglicerídeos, glicemia) e fisiológicos (pressão arterial) e administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação.

A equipa é constituída por um quadro farmacêutico (duas farmacêuticas) e por um quadro não farmacêutico (dois técnicos de farmácia).

2-Cronograma

O estágio decorreu de acordo com o cronograma representado na tabela 2.

Tabela 2- Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento de produtos	X	X	X	X
Controlo de stocks e prazos de validade	X	X	X	X
Realização e regularização de devoluções	X	X	X	X
Monitorização da temperatura	X	X	X	X
Faturação		X	X	X
Medição de parâmetros de saúde	X	X	X	X
Atendimento sob supervisão	X	X		
Atendimento autónomo			X	X
Formação à equipa				X
Preparação de projetos e atividades		X	X	X
Formações		X	X	

O início do estágio foi marcado pela realização de tarefas no *backoffice*, onde fiz a receção das encomendas e procedi ao armazenamento dos medicamentos e restantes produtos, o que me permitiu conhecer melhor os medicamentos e a organização da farmácia, bem como familiarizar-me com o sistema informático (Sifarma). No fim de cada mês era feito o controlo de validades e de stocks, através de uma lista que continha todos os medicamentos e produtos cuja validade acabava nos próximos 3 meses. Os medicamentos cuja validade acabava nos dois meses seguintes eram devolvidos aos respetivos armazenistas. A monitorização das temperaturas da farmácia e do frigorífico era feita diariamente e semanalmente, respetivamente. O controlo da temperatura é uma tarefa importante uma vez que permite manter e garantir as condições ideais de armazenamento dos medicamentos. Pude também observar e acompanhar o processo de faturação, em que todas as receitas são conferidas manualmente antes de serem enviadas para a Associação Nacional de Farmácias, de modo a detetar algum erro e assim permitir que o reembolso da comparticipação seja enviado à farmácia.

A medição de parâmetros de saúde decorreu durante a totalidade do estágio e foi uma boa oportunidade para recomendar medidas não farmacológicas e promover a adesão à terapêutica em utentes medicados.

Quanto ao atendimento ao público, este foi inicialmente acompanhado e supervisionado e dispensei, na sua maioria, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Numa segunda fase, comecei a atender de forma autónoma e a fazer aconselhamento farmacêutico e dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, suplementos alimentares e outros produtos de saúde.

Durante o estágio também tive a oportunidade de participar em formações, principalmente sobre os produtos da marca Holon e de MNSRM promovidas pelos delegados de diversos laboratórios.

A preparação das atividades e da formação interna à equipa decorreu nos últimos meses de estágio, tendo a última sido realizada em agosto.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Precauções na toma de apixabano

Na sequência de um atendimento sobre uma hemorragia prolongada após pequena intervenção cirúrgica dentária, constatou-se o uso do fármaco apixabano, um anticoagulante oral, cuja interrupção do tratamento foi recomendada uns dias antes da intervenção, mas que não teria sido respeitada.

O apixabano é um anticoagulante oral indicado no tratamento e prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Também está indicado na prevenção de eventos tromboembólicos venosos em adultos submetidos a colocações de próteses (artroplastia eletiva) no joelho ou na anca. Está indicada também a sua utilização na prevenção de acidentes vasculares cerebrais e embolismo em pacientes com fibrilação auricular não valvular. (19)

O apixabano é um inibidor direto e reversível do fator Xa com elevada afinidade. Consegue ligar-se ao fator Xa na forma livre e ao fator Xa conjugado com coágulos. Tem ação inibitória sobre a protrombinase, inibindo assim o crescimento de coágulos. Embora não interfira diretamente a agregação plaquetária, atua indiretamente impedindo a agregação induzida pela trombina.(20)

Os efeitos adversos mais frequentes decorrentes da terapêutica com apixabano são hemorragias, contusões, sangramentos nasais e hematomas. Caso o doente apresente sinais de anemia, estes podem ser indicativos de uma hemorragia oculta de um tecido ou órgão já que a terapia com apixabano aumento o risco de hemorragia. (19)

A toma de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) também deve ser feita com precaução, uma vez que a sua toma concomitante aumenta a área sob a curva e a concentração máxima de apixabano (por inibição da glicoproteína P), havendo assim um risco acrescido de hemorragia, derivado do aumento da concentração de apixabano e do facto de os AINES também terem efeito a nível da agregação plaquetária. (19, 21)

A decisão de suspensão temporária da terapêutica de anticoagulantes orais antes de intervenções cirúrgicas não é linear e depende do tipo de intervenção e do risco de hemorragia associado à mesma. Para além disso, não existem *guidelines* específicas para intervenções dentárias, o que pode dificultar a intervenção dos profissionais de saúde envolvidos. (19, 22)

De acordo com a informação contida no RCM, a terapêutica com apixabano deve ser interrompida 48 horas antes de intervenções invasivas com alto risco de hemorragia e 24 horas antes de intervenções de baixo risco. A terapêutica deve ser retomada assim que a hemostase tenha sido reestabelecida. A decisão de suspender ou não o tratamento com anticoagulante deve ser tomada pelo médico. (19, 22)

Nestas situações é preciso reforçar a comunicação entre profissional de saúde e o doente no momento da prescrição e dispensa deste tipo de medicamentos, de maneira a evitar eventos adversos que, caso contrário, poderiam ser evitados.

Atividade 2: Uso da nistatina para a prevenção de infeções orais decorrentes do uso de corticosteroides inalados

No decorrer de um atendimento questionou-se a razão da prescrição da nistatina. Verificou-se que havia em simultâneo um tratamento com um inalador para a asma, que justificava o uso da nistatina.

A nistatina é um antifúngico pertencente à classe dos polienos. Atua ao ligar-se ao ergosterol presente na membrana plasmática dos fungos, criando poros nessa membrana, o que vai provocar a saída de conteúdo intracelular, desequilíbrio osmótico e consequentemente morte celular. (23, 24)

Está indicada no tratamento da candidíase oral e, uma vez que não é absorvida a nível gastrointestinal, é utilizada apenas a nível tópico. (23, 24)

A candidíase oral surge como uma reação adversa decorrente do uso de corticosteroides e betabloqueadores inalados no tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Estima-se que apenas entre 10% a 20% da dose inalada chega aos pulmões, sendo que o restante fica depositado na orofaringe. As deposições destes medicamentos na cavidade bucal, a longo prazo, levam a numerosas alterações que predispõem ao aparecimento da candidíase e outras doenças na cavidade oral (doença periodontal, erosão dental e maior aparecimento de cáries), destacando-se:(25, 26)

- Muitas formulações têm na sua constituição lactose monoidratada como veículo, o que leva a uma maior concentração de glucose na cavidade oral- promove as condições para a *Candida* crescer e proliferar;
- Os betabloqueadores diminuem o fluxo salivar- associado a maiores contagens de *Candida* na cavidade oral;
- Menores níveis de IgA – devido aos efeitos imunossupressores dos corticosteroides.

Deste modo, há várias medidas que podem ser tomadas de maneira a minimizar estes efeitos, tais como: (25, 26)

- Gargarejar com água após a inalação para remover os depósitos de medicamentos;
- Uso de câmara expansora para aumentar a deposição pulmonar do medicamento;
- Uso de colutórios ou enxaguamentos bucais com antimicrobianos;
- Utilização de pastilhas sem açúcar para aumentar o fluxo salivar;
- Uso de antifúngicos, como a nistatina, como profilaxia.

O tratamento com nistatina não deve ultrapassar os 14 dias de utilização e deve ser utilizado 48 horas após o desaparecimento dos sintomas. (24)

O farmacêutico tem um papel fundamental na dispensa de medicamentos para a asma e DPOC, no que toca a informar o paciente dos riscos associados a este tipo de terapêutica bem como a sua correta utilização.

Atividade 3: Revisão da Medicação

Nesta atividade procedeu-se a uma revisão da medicação numa situação de polimedicação com dúvidas acerca da indicação terapêutica de alguns fármacos e do plano terapêutico atual. Procedeu-se então à verificação dos medicamentos:

- Medicamentos fora da validade foram anotados, separados, e colocados no ValorMed.
- Uma vez que também estavam presentes MNSRM, escreveu-se na caixa a indicação para a sua utilização e a posologia recomendada;
- Comparando as prescrições com os restantes medicamentos, foi possível verificar que havia medicamentos que já não faziam parte do plano terapêutico, nomeadamente para a diabetes e para a hipercolesterolemia. Estes últimos foram colocados de parte para decidir quanto ao seu eventual descarte;
- Nos restantes medicamentos, em terapêutica ativa, foi escrita a indicação e posologia na respetiva embalagem.

Esta intervenção realizada foi um tipo de revisão da medicação simples, já que apenas teve por base o histórico farmacoterapêutico do utente. Com este tipo de revisão é possível identificar duplicações na terapêutica, interações entre medicamentos, problemas relacionados com a adesão à terapêutica e até mesmo medicamentos potencialmente não adequados à situação do utente. (27)

Este serviço é uma mais-valia para os utentes uma vez que permite identificar potenciais problemas relacionados com a medicação e reações negativas à medicação. Esta deteção permite otimizar o tratamento e aumentar a adesão à terapêutica bem como diminuir os erros na toma dos medicamentos por parte do utente. (28)

Entre os erros mais comuns na toma de medicamentos estão o esquecimento de tomas, duplicação de doses ou omissão, a toma de medicamentos fora do prazo e o esquecimento das instruções dadas pelo médico ou farmacêutico, daí a importância de escrever nas caixas dos medicamentos a indicação e a posologia. (29)

A probabilidade da ocorrência destes erros aumenta em doentes polimedicados (tomam 5 ou mais medicamentos ou 12 ou mais doses diárias), em pessoas idosas e com menor grau de escolaridade. (27, 29)

Sendo assim, torna-se importante encontrar estratégias de maneira a minimizar estes erros e otimizar a terapêutica dos utentes. A utilização de caixas para organizar os medicamentos e o fornecimento de instruções escritas podem ser ferramentas para evitar os erros acima referidos. A revisão da medicação nas farmácias também se torna uma ferramenta importante na adesão à terapêutica e no correto seguimento do plano terapêutico,

permitindo diminuir os erros associados à toma dos medicamentos, bem como de reações adversas aos medicamentos. (27, 28)

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso de inaladores no controlo da Asma e DPOC

No decorrer de vários atendimentos foi possível verificar alguns erros na prescrição de inaladores bem como dificuldades por parte dos utentes na utilização dos mesmos. Com isto em mente, foi feita uma formação à equipa da farmácia (Anexo 1) sobre o uso dos inaladores no controlo da Asma e DPOC, já que são nestas patologias respiratórias em que o uso de inaladores é mais frequente.

1. Epidemiologia

Em Portugal, estima-se que cerca de 7% da população sofre de asma e que 43% destes não possuem a patologia controlada. Para além disso, 88% dos doentes com asma não controlada têm a perceção de que a doença está controlada, pelo que a literacia em saúde tem um papel central no controlo da doença e na adesão à terapêutica. (30, 31)

Cerca de 1 em cada 7 portugueses com mais de 40 anos sofre de DPOC, tendo representado quase 21% das mortes por doença respiratória em Portugal em 2020.(32)

2. Fisiopatologia da Asma

A asma é uma doença heterogénea caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas. A maioria dos doentes tem histórico de vários sintomas respiratórios característicos como pieira, tosse, falta de ar e pressão no peito. A intensidade e o seu aparecimento não são constantes e podem ser acompanhados por limitação do fluxo respiratório com o decorrer do tempo. (33)

A fisiopatologia da asma é um processo complexo com o envolvimento de respostas do sistema imunitário inato e adaptativo que a longo prazo levam a inflamação crónica das vias respiratórias. Inflamação esta que consequentemente causa edema das vias respiratórias, hipersecreção de muco e remodelação das vias aéreas, levando a mudanças estruturais permanentes que vão dificultar o normal fluxo respiratório.(34)

Entre os fatores que podem desencadear uma exacerbação da asma estão alergénios, infeções virais, exercício físico e fumo do tabaco. Numa fase mais inicial, as células apresentadoras de antigénio (APC) vão apresentar os alergénios (por exemplo) às células T *naive*, levando à ativação da produção de células Th2. Estas células serão responsáveis pela libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. (34)

A IL-13 vai ser responsável por estimular a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos que irão produzir IgE. A IgE vai ligar-se aos mastócitos e causar a sua desgranulação e libertação de mediadores com a histamina e leucotrienos que em contacto com a musculatura lisa das vias respiratórias causam broncoconstrição. Por outro lado, a IL-9 e IL-13 contribuem para a produção de muco. Já a IL-4 e a IL-5 vão ser responsáveis pela chamada de mais células inflamatórias ao local, nomeadamente eosinófilos que vão prolongar a resposta inflamatória. As células Th17 também são ativadas levando à libertação de IL-17 e IL-22. A primeira promove a infiltração de neutrófilos no local e a IL-22 vai aumentar a produção de tecido muscular liso, promovendo a remodelação das vias aéreas. (34)

3. Fisiopatologia da DPOC

A DPOC é uma doença complexa caracterizada por sintomas respiratórios crónicos, como tosse, produção de muco e dispneia resultantes de anormalidades nas vias respiratórias e ou nos alvéolos, causando obstrução progressiva e persistente das vias respiratórias. (35)

O fumo do tabaco representa um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento da DPOC, originando processos inflamatórios que a longo prazo causam danos irreversíveis nas vias respiratórias. O processo inflamatório leva a alterações a nível dos brônquios e bronquíolos, resultando numa diminuição do fluxo respiratório e consequentemente em enfisema e bronquite crónica. (35, 36)

O enfisema vai ser responsável pela perda de elasticidade alveolar (devido à inflamação e stress oxidativo) e a bronquite crónica vai ser a causa do aumento de produção e secreção

de muco pelas células caliciformes, provocando obstrução das vias de pequeno calibre e diminuição do fluxo respiratório. (36)

As toxinas presentes no fumo do cigarro levam ao recrutamento de células do sistema imunitário. Os macrófagos vão produzir IL-1 e IL-8 que vão recrutar neutrófilos e monócitos ao local. Os neutrófilos vão ser responsáveis pela libertação de espécies reativas de oxigénio (ROS), que irão provocar a diminuição da atividade da antitripsina α1, que tem um papel importante na inativação de proteases como a elastase neutrofílica e proteinase 3, que vão degradar componentes do tecido conjuntivo da parede dos alvéolos como a elastina, bem como a deposição de fibras de colagénio, provocando perda de elasticidade alveolar que com o decorrer da respiração, pode provocar colapso alveolar, levando ao quadro de enfisema. A libertação de TNF-α, IL-1β e ROS pelos macrófagos também vão induzir a secreção de metaloproteínases (MMP) pelas células epiteliais do tecido pulmonar que vão quebrar ainda mais fibras de elastina bem como chamar mais células inflamatórias ao local. As células epiteliais também vão chamar linfócitos CD8 que vão agravar o quadro inflamatório, bem como vão libertar TGF-β que vai induzir a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos que vão produzir matriz extracelular provocando fibrose e remodelação tecidular.(36)

A elastase neutrofílica também vai ter um papel importante na hiperprodução de muco, bem como a proteinase 3, que vão estimular as células caliciformes e as glândulas submucosas a produzir muco. Esta hiperprodução é ativada pelo recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), cuja atividade em doentes com DPOC está aumentada, levando então a um quadro de bronquite crónica, com obstrução das vias de menor calibre e consequentemente a maior dificuldade respiratória e tosse.(36, 37)

4. Tratamento da Asma e DPOC

Tanto a Asma como a DPOC têm sintomas em comum bem como critérios de diagnóstico, como também podem coexistir. No entanto, é importante haver distinção entre as duas patologias uma vez que as recomendações para o tratamento são diferentes. (33)

Os principais medicamentos utilizados são: corticosteroides inalados (ICS), agonistas β2 de longa duração (LABA), antagonistas dos recetores muscarínicos de longa duração (LAMA) e agonistas β2 de curta duração (SABA), também administrados por via inalatória. Quando não é possível controlar as exacerbações da asma ou DPOC com os medicamentes acima

referidos, podem ainda ser utilizados medicamentos biológicos e antagonistas dos recetores dos leucotrienos (LTRA) no caso da asma e inibidores das fosfodiésteres e agentes mucolíticos na DPOC. (33, 35)

4.1. Corticosteroides

Os corticosteroides inalados são a primeira linha de tratamento em doentes com asma, em conjunto com os LABA. Em doentes com DPOC, os ICS estão indicados apenas quando houve histórico de pelo menos 2 hospitalizações devido a exacerbações da doença e quando o doente também está diagnosticado com asma. (33, 35)

Os ICS ligam-se ao recetor dos corticosteroides presente no citoplasma das células epiteliais. Este recetor é um fator de transcrição ligando-dependente, que quando o corticosteroide se liga, é translocado para o núcleo, onde se liga a promotores de transcrição de genes, inibindo a transcrição, por exemplo, do fator de transcrição nuclear kB, responsável por aumentar a síntese de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da asma, tais como o TNF-α, IL-4, IL-5; IL-11 entre outras, diminuindo assim a chamada de mais células ao local e subsequente libertação de mais fatores pró-inflamatórios. (38, 39)

Também apresentam efeitos na inibição da cicloxigenase 2 (COX-2) e fosfolipase 2, diminuindo assim a produção de prostaglandinas. Os ICS também aumentam a transcrição dos recetores adrenérgicos β2, melhorando também a resposta terapêutica a esta classe de fármacos, daí sendo usados em combinação no tratamento da asma. São exemplos de ICS frequentemente utilizados a budesonida, fluticasona, beclometasona e mometasona. (38, 39)

4.2. LABA, SABA e LAMA

Estes três grupos de medicamentos são utilizados pelas suas propriedades como broncodilatadores. O músculo liso das vias respiratórias é altamente enervado pelo sistema nervoso parassimpático (SNP) e embora não haja enervação simpática, há grande quantidade de recetores β2 nestas vias respiratórias. A ativação destes recetores resulta diretamente em broncodilatação (pelos LABA e SABA), enquanto que os LAMA vão ser antagonistas e competir com a acetilcolina, resultando em relaxamento do tecido e broncodilatação.(40)

O efeito broncodilatador dos LABA e SABA é devido ao aumento de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) aquando da ligação do fármaco ou ligando endógeno (noradrenalina/adrenalina) que ativa uma proteína cinase. Esta cinase vai fosforilar os canais de cálcio, que a nível dos bronquíolos vai levar a uma diminuição do cálcio intracelular, provocando relaxamento muscular da parede dos bronquíolos. (40)

A divisão dos agonistas destes recetores, prende-se com a sua duração de ação, nos SABA vai até 6 horas no máximo, limitando o seu uso na profilaxia e na terapia de manutenção, mas sendo especialmente úteis como terapia de alívio, principalmente antes da prática de exercício físico, devido a terem um rápido início de ação. Já os LABA têm duração de ação até 12 horas, ou até 24 horas no caso dos LABA de duração ultralonga, permitindo o seu uso na terapia de manutenção e profilaxia em doentes com asma. (33, 40)

Os LABA possuem uma maior cadeia lateral, o que os torna moléculas mais lipofílicas e por isso têm maior retenção na camada fosfolipídica, daí a sua maior duração de ação relativamente aos SABA. São exemplos de LABA o formoterol e salmeterol e de SABA o albuterol.(40)

Já os LAMA vão-se ligar aos recetores M3 (mais relevantes na contração do músculo liso), impedindo a ligação da acetilcolina ao seu recetor, diminuindo a contração da musculatura lisa. São exemplos de LAMA, o brometo de ipratrópio, o brometo de tiotrópio e o brometo de glicopirrónio. (40)

Em doentes com DPOC são frequentemente utilizados os LAMA e LABA, já que têm um efeito aditivo na broncodilatação. (35)

Já em doentes com asma, os LABA são sempre utilizados em combinação com os ICS, permitindo uma administração de menores doses de cada fármaco o que permite menor risco de ocorrência de efeitos adversos. Os LABA não devem ser usados em monoterapia, por estar associado a maior mortalidade. (33, 40)

4.3. Guidelines para a terapêutica

As recomendações da *Global Initiative for Asthma* (GINA) para o tratamento da asma sugerem duas alternativas para o tratamento. Pode ser utilizado um ICS+ formoterol (LABA) em doses baixas, como terapia de manutenção, ou seja, feita diariamente quer haja sintomas ou não. Conforme necessidade, pode-se aumentar a dose progressivamente e utilizar a mesma terapia no alívio de sintomas ou antes da prática de exercício físico, já que

o uso de apenas um inalador ajuda na adesão à terapêutica. Na segunda opção, usa-se para terapia de alívio um SABA ou ICS+ SABA e como terapia de manutenção podem ser utilizados ICS + LABA em baixa dose, sendo aumentada a dose progressivamente se ineficaz. Em última linha podem ser adicionados LAMA, LTRA, e terapia biológica. (33)

Segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), para o tratamento da dispneia e das agudizações podem ser utilizados LABA e LAMA em monoterapia ou em combinação. A combinação de LABA + LAMA + ICS é recomendada quando ocorreram duas ou mais hospitalizações devido a exacerbações e se a contagem de eosinófilos for ≥300/µL.(35)

5. Terapia Inalatória

A via inalatória é a principal via de administração em doentes com patologias respiratórias como a asma e a DPOC, isto porque permite uma ação localizada, rápida e com menores doses, diminuindo a ocorrência de efeitos adversos. (41)

Os inaladores têm como principal objetivo a deposição de fármacos nas vias aéreas inferiores, já que é lá o local de ação pretendido. A deposição das partículas depende de inúmeros fatores, tais como: o tamanho das partículas, a anatomia das vias aéreas e a técnica de inalação realizada pelo paciente. O tamanho ideal das partículas deve ser inferior a 5µm, uma vez que partículas de tamanho superior ficam depositadas na boca e orofaringe. (41)

6. Inaladores

O inalador ideal deve ter a capacidade de libertar uma porção grande de partículas de tamanho inferior a 5 µm, bem como de manter a sua performance mesmo quando o fluxo respiratório do paciente está diminuído. Também deve ser fácil de utilizar de forma a aumentar a adesão e diminuir os erros de utilização bem como deve ser capaz de preservar os medicamentos de mudanças de humidade e temperatura. (42)

Existem 3 tipos de inaladores: inaladores pressurizados doseáveis (pMDI), inaladores de pó seco (DPI) e inaladores de névoa suave (SMI). Cada inalador tem a sua técnica de utilização bem como vantagens e desvantagens, sendo essencial a prescrição do mesmo tipo de inalador de maneira a haver adesão à terapêutica.(41)

Contudo, existem recomendações gerais de utilização que são comuns aos três tipos de inaladores:(41, 43, 44)

- A inalação deve ser sempre feita estando a pessoa de pé ou sentada;
- Uma expiração profunda antes da inalação;
- Ajuste correto dos lábios à volta do bucal, com a língua por baixo do mesmo;
- Inspiração profunda ao inalar;
- Sustentação da respiração durante cerca de 10 segundos após inalação para permitir a deposição do medicamento;
- Se for necessário administrar mais do que uma dose aguardar 1 minuto entre doses;
- Sempre que for administrado um corticosteroide, o paciente deve gargarejar a boca com água e rejeitar, de modo a retirar depósitos na boca e faringe que poderão dar origem a candidíase oral e rouquidão.

6.1. Inaladores pressurizados doseáveis

São os inaladores mais prescritos a nível mundial. São constituídos por um cartucho que contém o(s) fármaco(s) sob pressão em mistura com gás propelente. Este cartucho é estanque e inviolável, protegendo os fármacos da oxidação e contaminação. Quando o botão é pressionado é libertada uma dose fixa de fármaco. Este tipo de inalador deve ser agitado antes de ser utilizado e a embalagem deve ser preferencialmente aquecida à temperatura corporal de maneira que quando a inalação é feita o propelente não esteja a uma temperatura tão baixa que provoque interrupção da inalação.(41, 42)

Na tabela 3 estão descritas as principais vantagens e desvantagens destes inaladores:(44, 45)

Tabela 3- Vantagens e Desvantagens dos pMDI

Vantagens	Desvantagens
• Pequenos e de fácil transporte • Perceção de que a dose a inalação foi realizada pelo doente • Dose libertada é independente do fluxo inspiratório do paciente	• Requer coordenação entre inspiração e ativação do dispositivo • Elevada deposição na orofaringe-depósito pulmonar baixo • Muitos dispositivos não possuem contador de dose

Para ultrapassar a dificuldade na coordenação entre inspiração e ativação do dispositivo, podem ser utilizadas câmaras expansoras. As câmaras expansoras são dispositivos que se intercalam entre o inalador e a boca, ficando as partículas em suspensão no seu interior, podendo ser inaladas sem necessidade de coordenação, e mais do que uma vez se necessário. São recomendadas em idosos, crianças pequenas e pessoas com dificuldades cognitivas. (41, 44)

Após utilização, o bucal pode ser limpo com um pano húmido e a embalagem plástica com detergente suave e água morna, que posteriormente, deve ser bem seca. (41)

6.2. Inaladores de pó seco

Os DPIs contêm o fármaco sob a forma micronizada, misturado com os transportadores, que são partículas de maior dimensão que impedem a agregação, aumentam o fluxo, e ajudam a dispersão aquando da inalação. A desagregação do pó vai depender de uma inspiração profunda e inalação rápida e constante do início ao fim da inalação. (41)

Existem dois tipos de DPI:(41)

- Unidose- O fármaco está sob a forma de cápsulas que são introduzidas antes da inalação. É necessário carregar o dispositivo e furar a cápsula. Após a inalação é possível verificar se esta foi efetuada se a cápsula estiver vazia. O pó tem maiores dimensões o que permite o doente sentir o pó a ser inalado.
- Multidose- Os fármacos estão contidos num reservatório com várias doses. Dispõem de contadores de dose e são mais fáceis de utilizar em relação aos dispositivos unidose.

Algumas recomendações de utilização destes dispositivos incluem a manutenção do inalador na mesma posição durante todo o processo de maneira a não perder a dose quando esta é preparada. A expiração deve ser feita longe do bucal pois caso contrário pode promover a acumulação de humidade no dispositivo e a agregação das partículas, comprometendo a inalação. Também não devem ser agitados antes da inalação.(41, 44)

Na tabela 4 estão descritas as principais vantagens e desvantagens destes inaladores:(44, 45)

Tabela 4- Vantagens e desvantagens dos DPI

Vantagens	Desvantagens
• Pequenos e de fácil transporte • Têm contadores de dose • Não é necessária coordenação entre ativação e inalação • Depósito pulmonar superior aos pMDI	• Necessidade de fluxos inspiratórios mais elevados • Suscetibilidade à humidade • Maior complexidade de utilização (unidose)

Os DPI não devem ser submetidos a nenhum tipo de lavagem. Pode ser feita a limpeza do bucal com um lenço ou pano seco.(41)

6.3. Inaladores de névoa suave

Os SMI são dispositivos em que o fármaco está em solução e é libertado numa nuvem de finas partículas sem recurso a propelentes. Possuem elevadas quantidades de partículas inferiores a 5 µm e por isso possuem elevada deposição pulmonar e possibilitam a utilização de menores doses de fármaco. (41)

Antes da primeira utilização, o cartucho com as doses tem de ser carregado, o que, para alguns pacientes, pode ser um processo complexo. Não deve ser agitado antes de ser utilizado.(41)

Na tabela 5 estão descritas as principais vantagens e desvantagens destes inaladores:(44, 45)

Tabela 5- Vantagens e desvantagens dos SMI

Vantagens	Desvantagens
• Boa deposição pulmonar • Possui contador de doses • Não é necessária coordenação entre inalação e ativação do inalador	• Precisa de ser montado antes da primeira utilização • Pode haver dificuldades no carregamento do cartucho • Poucos fármacos disponíveis

Pode limpar-se o bucal destes dispositivos com um lenço ou pano húmido, pelo menos uma vez por semana. Caso o inalador não seja utilizado por um período superior a 21 dias, deve ser efetuado o processo de preparação como se fosse a primeira utilização.(41)

6.4. Erros na utilização dos inaladores

Não havendo nenhum inalador perfeito, há erros na utilização associados a todos os tipos de inaladores, erros estes que comprometem a eficácia terapêutica e podem levar a baixa adesão terapêutica. Segundo a GINA, entre 70% a 80% dos doentes com asma não usam o seu inalador de forma correta. Já de acordo com a GOLD, mais de 50% dos doentes com DPOC têm baixa adesão à terapia inalatória. (33, 35)

Na tabela 6, encontram-se os erros de utilização mais comuns por tipo de inalador.(41)

Tabela 6- Erros na utilização de inaladores

pMDI	DPI	SMI
• Não agitar antes da utilização • Não retirar a tampa • Não expirar antes da inalação • Inalação lenta e superficial • Inalador em posição incorreta • Não fazer pausa inspiratória	• Não carregar a dose • Perda do pó antes da inalação • Não expirar antes da inalação • Expirar para dentro do dispositivo • Colocar incorretamente os lábios no bucal • Inalação pouco vigorosa • Repetição de dose	• Agitar antes de utilizar • Não expirar antes da inalação • Expirar para o inalador • Inalação pelo nariz

De maneira a minimizar estes erros é importante que o doente esteja no centro da escolha do inalador bem como seja acompanhado ao longo de todo o tratamento. Desta forma, há vários fatores a ter em conta, tais como: a capacidade cognitiva do doente, capacidade inspiratória, idade, situação económica e estilo de vida. Também é importante analisar o modo de utilização de cada dispositivo, custo e disponibilidade. Por exemplo, para doentes idosos, o uso de câmara expansora é recomendado devido à coordenação ou força que os pMDI e SMI requerem. Já os DPI requerem altos fluxos inspiratórios e por isso só devem ser utilizados em crianças com mais de 5 anos. Em situações de exacerbações os DPI também não são recomendados pois exigem preparação da dose antes da utilização.(44)

7. Conclusão

Tendo em conta a baixa adesão à terapêutica e baixo controlo da sintomatologia em doentes com Asma e DPOC é importante tomar medidas de maneira a otimizar a eficácia da terapêutica. O farmacêutico tem um papel fundamental na dispensa dos inaladores, na medida em que pode explicar o seu modo de funcionamento bem como está numa posição privilegiada para acompanhar os doentes no decorrer do tratamento e assim poder identificar e corrigir erros que possam interferir com a adesão e eficácia da terapêutica.

Tema 2 – Tratamento e profilaxia de infeções pelo vírus Herpes Simplex: possíveis alternativas

Uma utente estrangeira recorreu à farmácia a questionar se havia disponibilidade de um suplemento do aminoácido lisina com a finalidade de tratar os sintomas decorrentes de uma infeção labial recorrente pelo vírus Herpes simplex. Como não havia conhecimento por parte da equipa da possível utilidade deste aminoácido para este fim, foi necessário realizar uma pesquisa para poder efetuar melhores aconselhamentos em situações futuras.

1. Epidemiologia

Os vírus Herpes Simplex (HSV) do tipo 1 e do tipo 2 são dos vírus mais prevalentes a nível mundial. Dados de 2016 indicam que 3.7 biliões de pessoas eram seropositivos para o HSV-1 e 500 milhões de pessoas eram seropositivas para o HSV-2. (46)

A infeção por estes vírus é normalmente assintomática, podendo manifestar quadros mais graves em pessoas imunocomprometidas. O HSV-1 é geralmente adquirido através da mucosa orolabial, enquanto infeções por HSV-2 são adquiridas por via sexual.(46)

2. Vírus Herpes Simplex

Os vírus HSV do tipo 1 e 2 pertencem à subfamília *Alphaherpesviridae* e à classe I segundo a classificação de Baltimore, já que possuem genoma de DNA de cadeia dupla. (47)

A estrutura do vírus é constituída por 4 partes: o genoma viral e a cápside constituída por vários conjuntos de proteínas (capsómeros) que encapsula o genoma, protegendo-o. Para além destes dois componentes, o tegumento envolve a cápside e é formado por um conjunto de 26 proteínas distribuídas de forma heterogénea, e tem como principal função o transporte da cápside, auxiliando a entrada do DNA viral no núcleo da célula hospedeira e na ativação da transcrição de genes. Por último, o envelope, que tem como função o reconhecimento de células hospedeiras e posteriormente a fusão com a membrana da célula hospedeira, permitindo a entrada do tegumento dentro da célula. O reconhecimento e entrada na célula hospedeira é possível graças a glicoproteínas presentes na bicamada lipídica do envelope.(47)

As manifestações clínicas mais comuns são o herpes labial, caracterizado por erupções cutâneas na zona dos lábios e nariz; queratite estromal; encefalite, cegueira e herpes genital. O HSV-2 é o principal responsável pelo aparecimento do herpes genital enquanto as restantes manifestações são maioritariamente causadas pelo HSV-1.(46)

2.1. Ciclo de vida do vírus

O ciclo de vida do HSV é um processo complexo com diversas etapas: (46, 47)

- O vírus liga-se à membrana celular das células hospedeiras através das glicoproteínas B ou D (gB ou gD) presentes no envelope do vírus, que se ligam aos glicosaminoglicanos (GAG) presentes na célula do hospedeiro;
- Após ligação aos GAG, a gD interage com diversos recetores como a nectina 1 e o mediador da entrada do vírus do herpes. As gH e gL ligam-se a integrinas presentes na célula o que leva à fusão do vírus com a célula, havendo libertação da cápside com proteínas do tegumento;

- As proteínas virais do tegumento pUL36 e pUL37 interagem com proteínas motoras como a cinesina e dineína, permitindo o transporte da cápside até ao núcleo através de microtúbulos celulares;
- O genoma viral entra no núcleo através de poros na membrana nuclear. Os genes são transcritos com o auxílio da RNA polimerase II celular e de proteínas virais. Os genes precoces são transcritos primeiro, já que codificam as proteínas necessárias para a replicação do DNA;
- Quando há cópias do DNA viral suficientes, começam a ser transcritos os genes tardios, que contêm a informação para as proteínas estruturais da cápside do vírus;
- O encapsulamento do DNA viral ocorre dentro do núcleo. A cápside recém-formada sai do núcleo com o auxílio das proteínas virais pUL31 e pUL34 que interagem com proteínas da membrana nuclear. A membrana nuclear vai servir como envelope do vírus, sendo expulso para o citoplasma;
- Algumas proteínas do tegumento vão ser obtidas no tegumento enquanto outras vão ser obtidas no complexo de Golgi. Através das proteínas virais pUL36 e pUL37, a partícula viral vai sendo transportada para a periferia da célula;
- O mecanismo pelo qual o vírus adquire as glicoproteínas não está esclarecido, mas após a obtenção dessas glicoproteínas o vírus sai da célula por exocitose.

A infeção por HSV pode resultar de dois tipos de replicação, lítica e latente(46). Na replicação lítica há replicação ativa do genoma viral e libertação das partículas virais por lise celular. Quando o vírus está latente, não há produção de partículas virais e a replicação do genoma viral é limitada. No entanto, esta replicação pode ser ativada em estados de imunossupressão, stress ou radiação ultravioleta. O HSV fica latente em células neuronais.(46, 48)

2.2. Resposta imunológica à infeção

Há respostas intrínsecas e imunes que ocorrem durante a infeção primária e que permitem evitar o aparecimento de reativações. A resposta intrínseca tem como principal objetivo limitar a expressão e transcrição de genes virais, já na resposta imune há o envolvimento celular e de citocinas. No entanto, ambas as respostas estão interligadas.(46, 48)

2.2.1. Resposta Intrínseca

O DNA viral é detetado por sensores celulares como o cGAS (guanosina monofosfato-adenosina monofosfato sintetase cíclica), que se ligam ao DNA viral e produz mensageiros celulares como o cGAMP que ativam uma proteína (STING) que vai permitir a produção de interferões α e β, que vão bloquear a replicação do vírus.(46)

A autofagia também é um mecanismo de resposta intrínseca, degradando constituintes do vírus no processo e impedindo a replicação viral. No entanto, o HSV pode impedir este processo através da proteína viral ICP34.5, que vai interferir nas vias celulares que desencadeiam este processo. (46)

2.2.2. Resposta Imune

A resposta imune começa quando *toll like receptors* (TLR), nomeadamente o TLR9 deteta o genoma viral e ativa a via que leva à produção de interferões α e β. Estes interferões de tipo I vão ativar genes para a produção de proteínas antivirais, que vão interferir na replicação vírus. (46)

Os interferões também vão chamar ao local células do sistema imunitário com as células natural killer (NK). As células NK vão libertar granenzima B que vai provocar a apoptose de células infetadas, que são identificadas por péptidos virais à superfície da membrana e apresentados às células NK via MHC I (complexo de histocompatibilidade major) por linfócitos T. As células NK também vão ser responsáveis pela produção de interferão γ, que vai funcionar como um mediador antiviral.(49)

O HSV pode evitar a resposta imunitária ao produzir a proteína ICP0, que vai impedir a ativação da via responsável pela produção de interferões. (46)

3. Tratamento farmacológico disponível

Todos os medicamentos aprovados no tratamento de infeções por HSV têm o mesmo objetivo final que é prevenir a replicação do DNA viral através da inibição da DNA polimerase viral.(50)

3.1. Análogos de nucleósidos

Os análogos de nucleósidos são os antivíricos mais utilizados, nos quais se incluem o aciclovir (medicamento de referência), ganciclovir, valaciclovir e valganciclovir (pró-fármacos do aciclovir e ganciclovir respetivamente), penciclovir entre outros.(50, 51)

Por ser o fármaco de referência no combate ao HSV, o mecanismo de ação do aciclovir será em seguida detalhado. (50)

O aciclovir é um análogo da desoxiguanosina, que em vez de possuir na cadeia lateral um açúcar cíclico, tem uma cadeia lateral aberta constituída por um resíduo 2-hidroxietoximetilo. Para exercer a sua função, sofre 3 fosforilações, a primeira feita pela enzima viral timidinacinase e as duas últimas por cinases do hospedeiro. O aciclovir trifosfatado vai competir com os outros nucleósidos trifosfatados naturalmente presentes, sendo incorporado no DNA viral a ser replicado, funcionando como terminador de cadeia, impedindo deste modo a replicação viral. Apenas a timidinacinase viral consegue usar o aciclovir como substrato, tendo por isso baixa toxicidade para as células não infetadas. (50-53)

O aciclovir pode ser administrado por via oral, tópica e intravenosa. A sua eficácia é maior quando a terapêutica é iniciada no início de infeções primárias, mas também é eficaz em diminuir reativações bem como o tempo de cura. Só é administrado por via intravenosa em casos de encefalite causada por HSV e em infeções disseminadas em neonatos e grávidas. (50, 51, 53)

A resistência aos análogos de nucleósidos é um fator clínico importante. Embora em doentes imunocompetentes se estime que a resistência a esta classe de medicamentos seja inferior a 1%, em doentes imunocomprometidos pode variar entre 2,5% a 30 % dos pacientes. (53)

Há mecanismos de resistência que o vírus adquire que tornam a terapêutica com aciclovir ineficaz, como mutações na DNA polimerase viral, que deixa de ter afinidade para o aciclovir trifosfatado e a diminuição da expressão da timidinacinase viral. (51)

Nos pacientes em que o tratamento com aciclovir não é eficaz, podem ser usados como segunda linha de tratamento os fármacos foscarneto e cidofovir.(50)

3.2. Análogo do anião pirofosfato

O foscarneto é um análogo não nucleósido do pirofosfato que vai mimetizar a ação do anião pirofosfato, inibindo diretamente a DNA polimerase viral, ligando-se ao local de ligação do anião pirofosfato. Desta forma, o foscarneto exerce a sua função não dependendo da timidinacinase viral. Este fármaco está então indicado no tratamento de doentes imunocomprometidos com infeções agudas causadas por HSV com resistência ao aciclovir.(53)

Este fármaco apenas pode ser administrado por via intravenosa uma vez que possui baixa biodisponibilidade oral. O tratamento com este fármaco deve ser feito com precaução, já que causa efeitos adversos significativos como nefrotoxicidade e mielossupressão.(53, 54)

Existem estirpes que adquirem resistência ao tratamento com foscarneto devido a mutações no local de ligação do anião pirofosfato à DNA polimerase viral, havendo alterações dos aminoácidos nesse local, impossibilitando a ligação do foscarneto. (53)

3.3. Análogos de nucleótidos

O cidofovir é um análogo da citosina monofosfato, que tem de sofrer uma segunda fosforilação para estar na sua forma ativa. Esta fosforilação não tem de ser feita pela timidinacinase pelo que o cidofovir também atua em vírus que não possuem esta enzima. (53)

O cidofovir vai competir com a desoxicitidina trifosfato na incorporação no DNA viral pela DNA polimerase. Ao ser incorporado durante a replicação, vai impedir a elongação da cadeia, impedindo assim a replicação do genoma viral. A principal indicação para a utilização do cidofovir é o tratamento de infeções por citomegalovírus, no entanto pode ser utilizado em pacientes infetados por HSV com resistência ao aciclovir e/ou foscarneto.(53)

Tal como o foscarneto, o cidofovir possui baixa biodisponibilidade oral, pelo que é administrado por via intravenosa. A nefrotoxicidade, neutropenia e mielossupressão fazem parte dos efeitos adversos mais comuns com esta terapêutica.(53)

Neste momento, o cidofovir não está autorizado a ser comercializado pois a autorização de introdução no mercado foi revogada. (55)

4. Lisina

A lisina é um aminoácido essencial, que não sendo produzido endogenamente, tem de ser obtido através da dieta. Quanto à sua estrutura, possui um grupo amina e um ácido carboxílico ligados ao mesmo átomo de carbono tal como os outros aminoácidos, diferindo então na cadeia lateral que é uma butilamina. O isómero biologicamente ativo é o L.(56, 57)

Não há consenso sobre o valor recomendado diário de ingestão de lisina, mas estima-se que para um adulto com 70 kg, seria necessário ingerir entre 800 mg a 3000 mg de lisina através da alimentação.(57)

Tal como os outros aminoácidos, a lisina tem um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento do corpo humano, uma vez é necessária para a produção de proteínas. Para além disso, participa no controlo do equilíbrio do nitrogénio bem como na manutenção da saúde óssea, uma vez que diminui a excreção de cálcio na urina, aumentando assim a absorção de cálcio e a atividade das células formadoras do osso, como os osteoblastos. Este aminoácido também tem um papel importante no metabolismo dos ácidos gordos uma vez que é precursor da carnitina, que é essencial no transporte dos ácidos gordos para a mitocôndria. Também participa na produção de acetilcoenzima A, tendo por isso também um papel importante na produção de energia. A lisina também é fundamental na produção de colagénio, participando deste modo na regeneração de tecidos, que é útil na recuperação de lesões musculares, por exemplo.(58)

5. Lisina no tratamento contra o vírus

Para além das funções biológicas acima referidas, a lisina tem um papel importante a nível neuronal, uma vez que é o aminoácido em maior concentração em proteínas neuronais, o que pode explicar as suas propriedades antivirais (ainda não bem esclarecidas), uma vez que o HSV fica latente em células neuronais. (46, 57)

Estudos *in vitro* demonstraram que em meios de cultura que continham lisina, a replicação do vírus estava diminuída, ao contrário do que acontecia com meios que continham arginina, em que havia maior expressão viral. A interação lisina-arginina é importante uma vez que estes dois aminoácidos competem pelos mesmos transportadores. (57)

O HSV possui proteínas arginino-dependentes na sua cápside, o que pode explicar o efeito deste aminoácido na reprodução do vírus. (56, 57)

A suplementação com lisina é feita normalmente por via oral em que a lisina está sob a forma de cloridrato de lisina. A dose máxima recomendada de lisina é de 6 g por dia, mas a dose que mostrou maior efeito na diminuição de recorrências e durações de lesões foi a de 3 g por dia. (56, 58)

Diversos estudos mostraram que a dose mínima eficaz para a profilaxia de recorrências seria de,.2 g por dia. Também foi demonstrado não haver evidência robusta da utilidade da lisina no tratamento de infeções ativas, sendo a sua utilidade restrita apenas à profilaxia de recidivas. (56)

É de notar que a suplementação com este aminoácido pode não ser inócua, não sendo recomendada a pessoas com problemas renais e cardiovasculares. Os principais efeitos adversos com a suplementação de lisina foram observados a nível gastrointestinal, nomeadamente náuseas e diarreia.(56, 58)

6. Tratamentos alternativos

Para além dos antivíricos convencionais há outros compostos e estratégias que podem vir a ser utilizadas (51):

- Plantas medicinais e extratos de plantas

  - Própolis- é uma resina natural constituída por vários compostos com atividade antiviral (nomeadamente ácidos fenólicos) que inibem a replicação do vírus;

  - Erva cidreira- quando aplicada topicamente diminuiu o tempo de cicatrização das lesões.

- Vitaminas e minerais

  - Vitamina E- em formulações tópicas mostrou diminuição da dor e menor tempo de cicatrização, devido às suas propriedades antioxidantes que mitigam a inflamação derivada do stress oxidativo

  - Vitamina D- *In vitro*, diminui a carga viral e regulou a resposta inflamatória ao HSV. Em humanos foi demonstrado que insuficiência em vitamina D aumenta a suscetibilidade a infeções por HSV;

  -Zinco- a toma de zinco por via oral diminuiu reativações e a aplicação de formulações tópicas diminuiu o tempo de cicatrização.

7. Conclusão

De acordo com os estudos existentes, não evidência robusta que prove que a utilização de suplementação com lisina seja uma alternativa eficaz no tratamento de infeções ativas por HSV. No entanto, pode ser utilizada profilaticamente para impedir reativações, devendo essa suplementação ser indicada pelo médico.

Devido ao surgimento de estirpes resistentes ao aciclovir, pode ser útil encontrar outros alvos terapêuticos além da inibição da DNA polimerase viral.

Conclusão global

O estágio realizado ao longo destes 6 meses, dividido entre farmácia hospitalar e farmácia comunitária foi uma experiência que me permitiu além de consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, aplicá-los na prática profissional.

O estágio em farmácia hospitalar em Itália, permitiu-me presenciar uma realidade diferente da realidade em Portugal. Experienciei em primeira mão o papel fundamental dos farmacêuticos hospitalares, não só para os pacientes, mas também para todo o bom funcionamento do hospital. Estagiar noutro país possibilitou-me crescer não só a nível profissional e académico como também a nível pessoal.

A componente em farmácia comunitária, realizado na Farmácia do Campo no Porto, permitiu-me aplicar muito do conhecimento adquirido na faculdade na prática diária, assim como me desafiou a usar o meu espírito crítico em inúmeros desafios que iam surgindo. A proximidade com o utente possibilitou-me perceber o impacto que o farmacêutico tem a nível dos utentes, tanto a nível terapêutico como na educação para a saúde, e também a nível social.

Para concluir, com a realização deste estágio pude entender a importância que o farmacêutico tem na sociedade, bem como adquirir conhecimentos essenciais para o meu futuro profissional, capacitando-me para assumir com confiança e responsabilidade esta profissão e contribuir ativamente para o bem-estar da comunidade.

Bibliografia

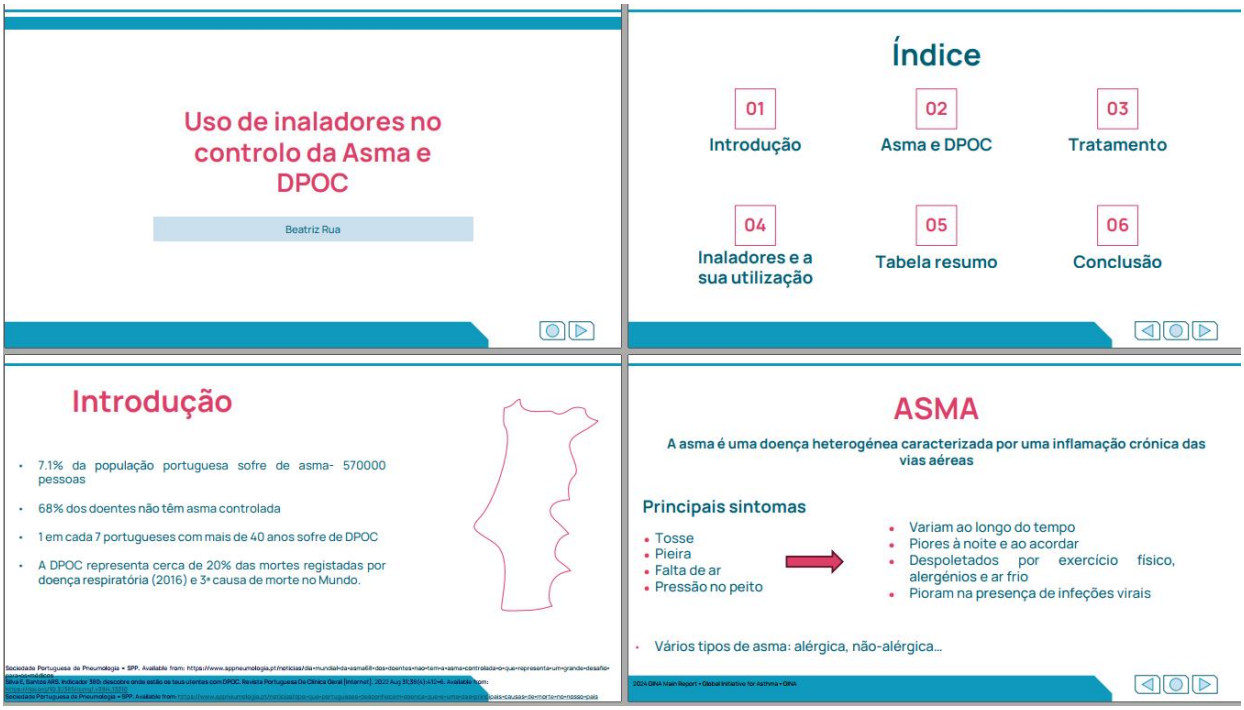
1. Chi Siamo | San Carlo [Available from: https://www.ospedalesancarlo.it/chi_siamo [Accessed 08 Mar 2024].
2. Lovato MJ, Del Valle LJ, Puiggali J, Franco L. Performance-Enhancing Materials in Medical Gloves. J Funct Biomater. 2023;14(7).
3. Luvas Cirúrgicas e de Exame (2013).
4. DIRECTIVA 2007/47/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, (2007).
5. MEDICAL DEVICES: Guidance document: Classification of medical devices (2010).
6. Rego A, Roley L. In-use barrier integrity of gloves: latex and nitrile superior to vinyl. Am J Infect Control. 1999;27(5):405-10.
7. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105(7):1791-801.
8. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO|Ciclofosfamida: EMA; [Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml [Accessed 19 April 2024].
9. Off-label use | European Medicines Agency [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use [Accessed 17 April 2024].
10. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO|Ruxience: EMA; [Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ruxience-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 17 April 2024].
11. MODULO DI RICHIESTA MOTIVATA FARMACI FUORI INDICAZIONE USO OFF LABEL, (2007).
12. Remmington T, Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. Cochrane Database Syst Rev. 2021;8(8):CD011907.
13. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol. 2017;92(7):695-705.
14. Spencer-Jones J, Luxton T, Bond SE, Sandoe J. Feasibility, Effectiveness and Safety of Elastomeric Pumps for Delivery of Antibiotics to Adult Hospital Inpatients-A Systematic Review. Antibiotics (Basel). 2023;12(9).
15. Hobbs JG, Ryan MK, Ritchie B, Sluggett JK, Sluggett AJ, Ralton L, et al. Protocol for a randomised crossover trial to evaluate patient and nurse satisfaction with electronic and elastomeric portable infusion pumps for the continuous administration of antibiotic therapy in the home: the Comparing Home Infusion Devices (CHID) study. BMJ Open. 2017;7(7):e016763.
16. Fernandez-Rubio B, Del Valle-Moreno P, Herrera-Hidalgo L, Gutierrez-Valencia A, Luque-Marquez R, Lopez-Cortes LE, et al. Stability of Antimicrobials in Elastomeric Pumps: A Systematic Review. Antibiotics (Basel). 2021;11(1).
17. Diamantis S, Dawudi Y, Cassard B, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use. Infect Dis Now. 2021;51(1):39-49.
18. 2018 NPQAC. Guidance on the Pharmaceutical Issues concerning Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) and other Outpatient IV Therapy Services 1st Edition. 2018.

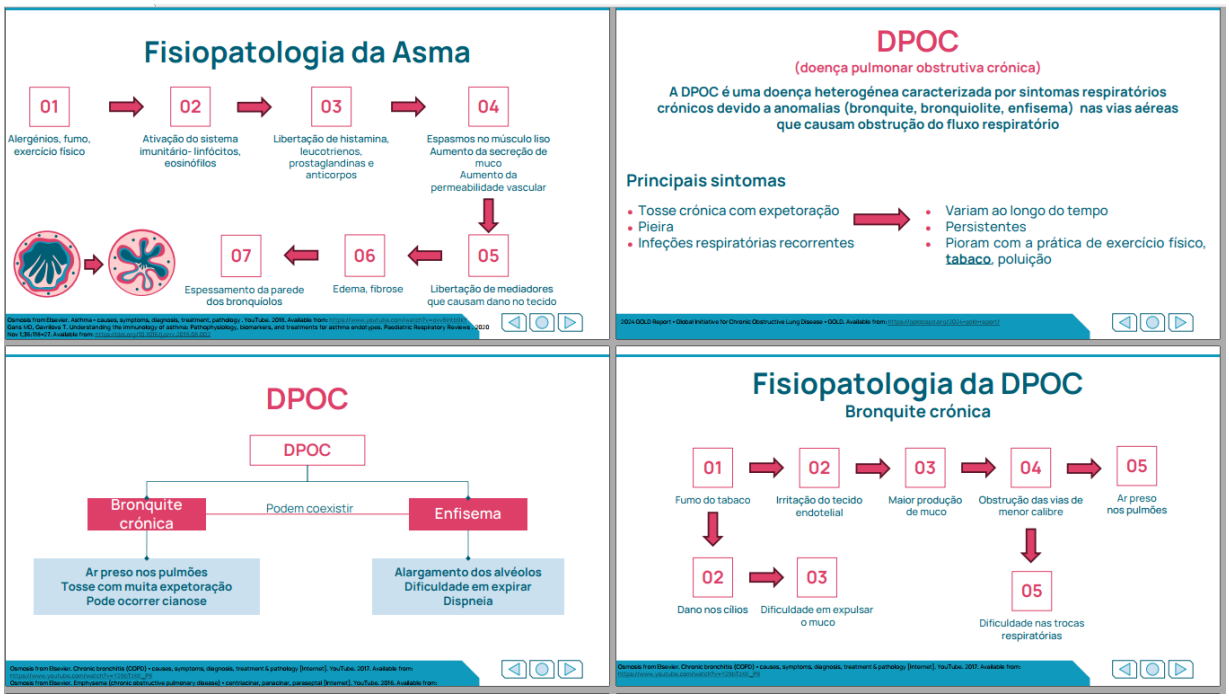
19. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO|Eliquis: EMA; [Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 05 Sept 2024].
20. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. Clin Pharmacokinet. 2019;58(10):1265-79.
21. Favatella N, Dalton D, Byon W, Merali SJ, Klem C. Clinical Implications of Co-administering Apixaban with Key Interacting Medications. Clin Pharmacol Drug Dev. 2024;13(9):961-73.
22. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016;45(5):618-30.
23. Sousa F, Nascimento C, Ferreira D, Reis S, Costa P. Reviving the interest in the versatile drug nystatin: A multitude of strategies to increase its potential as an effective and safe antifungal agent. Adv Drug Deliv Rev. 2023;199:114969.
24. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO| Mycostatin: EMA; [Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml [Accessed 09 Sept 2024].
25. Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, Vikram M. Asthma and oral health: a review. Aust Dent J. 2010;55(2):128-33.
26. Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P, et al. Oral health in asthmatic patients: a review : Asthma and its therapy may impact on oral health. Clin Mol Allergy. 2020;18(1):22.
27. Orientações para a Revisão da Medicação, (2021).
28. Kiel WJ, Phillips SW. Impact of Pharmacist-Conducted Comprehensive Medication Reviews for Older Adult Patients to Reduce Medication Related Problems. Pharmacy (Basel). 2017;6(1).
29. Ghassab-Abdollahi N, Nadrian H, Shaseb E, Kheirollahi N, Hashemiparast M. Self-administration medication errors at home and its predictors among illiterate and low-literate community-dwelling older adults with polypharmacy: A negative binomial hierarchical regression. PLoS One. 2024;19(4):e0302177.
30. Guia Prático de gestão da Asma nos Cuidados de Saúde Primários, (2020).
31. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. Clin Transl Allergy. 2012;2(1):15.
32. Pneumologia SPd. "DPO…quê?" – portugueses desconhecem doença que é uma das principais causas de morte no nosso país 2020 [Available from: https://www.sppneumologia.pt/noticias/dpo-que-portugueses-desconhecem-doenca-que-e-uma-das-principais-causas-de-morte-no-nosso-pais [Accessed 15 Sept 2024].
33. Asthma GIf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024.
34. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. Paediatr Respir Rev. 2020;36:118-27.
35. Disease GIfCOL. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2024.
36. Rodrigues SO, Cunha C, Soares GMV, Silva PL, Silva AR, Goncalves-de-Albuquerque CF. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(10).

37. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. Clin Sci (Lond). 2017;131(13):1541-58.
38. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(3):514-40.
39. Lea S, Higham A, Beech A, Singh D. How inhaled corticosteroids target inflammation in COPD. Eur Respir Rev. 2023;32(170).
40. Williams DM, Rubin BK. Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications. Respir Care. 2018;63(6):641-54.
41. Aguiar RL, Anabela & Ornelas, Cristina & Ferreira, Rúben & Caiado, Joana & Mendes, Ana & Pereira-Barbosa, Manuel. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. 2017;25:9-26.
42. Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. Eur J Intern Med. 2020;75:15-8.
43. Crónicas RAPdPcDeoDR. Inaladores: Utilize Corretamente. In: Crónicas RAPdPcDeoDR, editor.
44. Simón A. Dispositivos de Inalação: Tipos e Seleção: Centro de Informação do Medicamento; 2019.
45. Pleasants RA, Hess DR. Aerosol Delivery Devices for Obstructive Lung Diseases. Respir Care. 2018;63(6):708-33.
46. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. Virulence. 2021;12(1):2670-702.
47. Lee JH, Shim J, Kim SJ. Stunning symmetries involved in the self-assembly of the HSV-1 capsid. J Korean Phys Soc. 2021;78(5):357-64.
48. Gopinath D, Koe KH, Maharajan MK, Panda S. A Comprehensive Overview of Epidemiology, Pathogenesis and the Management of Herpes Labialis. Viruses. 2023;15(1).
49. Piret J, Boivin G. Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis. Clin Microbiol Rev. 2020;33(2).
50. James SH, Prichard MN. Current and future therapies for herpes simplex virus infections: mechanism of action and drug resistance. Curr Opin Virol. 2014;8:54-61.
51. Chang JY, Balch C, Puccio J, Oh HS. A Narrative Review of Alternative Symptomatic Treatments for Herpes Simplex Virus. Viruses. 2023;15(6).
52. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO| Aciclovir Aurovitas: INFARMED; [
53. Majewska A, Mlynarczyk-Bonikowska B. 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? Int J Mol Sci. 2022;23(7).
54. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO| Foscarneto sódico kabi: INFARMED; [
55. INFARMED. INFOMED [Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml [Accessed 24 Sept 2024].
56. Mailoo VJ, Rampes S. Lysine for Herpes Simplex Prophylaxis: A Review of the Evidence. Integr Med (Encinitas). 2017;16(3):42-6.
57. Pedrazini MC, da Silva MH, Groppo FC. L-lysine: Its antagonism with L-arginine in controlling viral infection. Narrative literature review. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(11):4708-23.
58. Gunarathne R, Guan X, Feng T, Zhao Y, Lu J. L-lysine dietary supplementation for childhood and adolescent growth: Promises and precautions. J Adv Res. 2024.

Anexos

Anexo 1. Apresentação PowerPoint da Formação à equipa





Fisiopatologia da DPOC

Enfisema

01 Fumo do tabaco → 02 Ativação do sistema imunitário → 03 Libertação de leucotrienos e proteases → 04 Destruição do colagénio e elastina das paredes dos alvéolos → 05 Diminuição da elasticidade alveolar → 05 Colapso das paredes dos alvéolos → 06 Alargamento alveolar durante respiração → 07 Dificuldade na expiração

Tratamento- Asma

Fármacos

Controlo
- De uso diário
- Anti-inflamatórios ou broncodilatardores de ação prolongada
- Benefícios após 3 meses
- Exemplos: ICS, LABA,LAMA, LTRA

Alívio
- Broncodilatadores
- Usados nas agudizações
- Usados durante a prática de exercício físico
- Exemplos: SABA

Tratamento- Asma

Classe	Mecanismo de Ação	Efeitos adversos	Fármacos
SABA (Agonistas β2 de curta duração)	Broncodilatadores- relaxam a musculatura lisa dos bronquíolos	Taquicardia Palpitações Insónias	Albuterol (salmutamol)
ICS (Corticosteróides inalatórios)	Anti-inflamatório	Maior suscetibilidade a infeções na boca e garganta	Beclometasona, Budesonida, Fluticasona, Mometasona
LABA (Agonistas β2 de longa duração)	Broncodilatadores- relaxam a musculatura lisa dos bronquíolos	Taquicardia- Arritmias Palpitações Insónias	Salmeterol Formoterol
LAMA (Antagonistas muscarínicos de longa duração)	Broncodilatadores- impedem a contração da musculatura lisa	Efeito aditivo Taquicardia Boca seca Dilatação da pupila (contraindicado no glaucoma)	Tiotrópio Ipratrópio Brometo de glicopirrónio
LTRA (Antagonistas dos recetores de leucotrienos)	Impedem a ligação dos leucotrienos aos seus recetores- impede produção de muco, contração dos bronquíolos e reduz inflamação	Dores de cabeça Erupções cutâneas	Montelucaste

Tratamento DPOC

Dispneia
- LABA OU LAMA
- LABA + LAMA

Agudizações
- LABA OU LAMA
- LABA + LAMA
- LABA + LAMA + ICS

Terapia inicial: Broncodilatador ou LABA + LAMA

Terapia Inalatória

Via inalatória → Via de eleição para doenças respiratórias →
- Ação + rápida
- Maior eficácia
- Menor dose

Tipos de inaladores:
- Inaladores pressurizados doseáveis (pMDI)
- Inaladores de pó seco (DPI)- unidose e multidose
- Inaladores de névoa suave (SMI)

Inaladores

Tipo de inalador	Técnica de utilização	Notas	Exemplos
pMDI Inaladores pressurizados doseáveis	• Aquecer embalagem à Tambiente • Retirar a tampa e agitar • Colocar embalagem na vertical com o indicador na parte superior e o polegar na parte inferior • Expirar lentamente • Colocar o bucal na boca, fechar os lábios e colocar a língua por baixo • Inspirar lentamente, ativar o inalador e continuar a inspiração até ao limite • Suster a respiração durante 10 segundos	• Se efetuar outra dose, aguardar 1 minuto depois da 1ª • Pode haver dificuldades na coordenação inspiração-ativação. Nesse caso pode ser utilizada uma camara expansora: • Adaptar a câmara expansora ao inalador e efetuar o processo normal • Se for difícil efetuar uma inspiração profunda e mantida, pode respirar-se normalmente através do dispositivo 3 a 4 vezes	 

Inaladores

Tipo de inalador		Técnica de utilização	Notas	Exemplos
DPI Inaladores de pó seco	Unidose	• Abrir o inalador • Colocar uma cápsula e fechar • Furar a cápsula pressionando os botões • Expirar • Colocar o dispositivo na boca e inspirar durante 10 segundos • Respirar novamente • Abrir e retirar a cápsula (confirmar se está vazia e furada)	• Possibilita a visualização da cápsula e repetição da aspiração, caso o medicamento não tenha sido completamente inalado • As partículas de pó são maiores o que permite ao doente sentir o medicamento	
	Multidose	• Abrir o dispositivo • Empurrar/rodar o botão até ouvir um clique- dose carregada • Expirar • Colocar o bucal na boca e inspirar profundamente • Manter a respiração durante 10 segundos	• O medicamento está num reservatório com várias doses • Individualizadas em discos • Num depósito	

Inaladores

Tipo de inalador	Técnica de utilização	Notas	Exemplos
SMI Inaladores de névoa suave	• Segurar o inalador na vertical com a tampa fechada • Rodar a base na direção das setas até se ouvir um clique • Expirar • Colocar o inalador na boca • Inspirar lentamente e pressionar o botão em simultâneo, continuando a inspirar o máximo de tempo possível • Suster a respiração por 10 segundos	• É necessária fazer a preparação do dispositivo antes da 1ª utilização (para introduzir o cartucho) • Cada cartucho contém 60 doses • A libertação na forma de névoa aumenta o tempo de contacto com o medicamento permitindo maior deposição nas vias respiratórias • Não é necessária tanta coordenação durante utilização • Não deve ser agitado	

Inaladores

Limpeza dos dispositivos:
- Lavar bem as mãos antes e após utilização
- **pMDI**
  - Lavar o bucal com um pano húmido. Lavar embalagem plástica com água morna e detergente suave e secar bem
- **DPI**

-Não são lavados pois são de utilização única. Bucal pode ser limpo com um guardanapo
- **SMI**

- Limpeza do bucal com pano húmido

Precauções:
- Se o medicamento inalado for um corticosteroide:
  - Gargarejar com água e deitar fora após inalação de maneira a evitar o aparecimento de candidíase oral -Sugerir fazer a inalação antes da lavagem dos dentes
  - Nistatina pode ser utilizada (formulações com elevados níveis de açúcar- atenção aos diabéticos- (triazois).



Conclusão

50 % das pessoas com asma e mais de 50% dos doentes com DPOC tem baixa adesão à terapêutica

↓

Papel essencial das Farmácias na adesão à terapêutica

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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