

Ana Irene Comprido Nascimento

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Revisão de Segurança dos Medicamentos Biológicos aprovados para o tratamento da Doença de Crohn em Portugal" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob orientação, respetivamente, da Doutora Capitolina Pinho e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Irene Comprido Nascimento

RELATÓRIO DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Revisão de Segurança dos Medicamentos Biológicos aprovados para o tratamento da Doença de Crohn em Portugal" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob orientação, respetivamente, da Doutora Capitolina Pinho e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Figura da capa:

Do lado esquerdo, uma imagem referente à Doença de Crohn retirada de **Doença de Crohn - Doença Inflamatória Intestinal | Clínica Colono**. Disponível em: <https://www.colono.com.br/doencas-e-tratamentos/doenca-inflamatoria-intestinal-i-doenca-de-crohn/> [Consultado em 21 de agosto de 2018] e do lado direito, uma fotografia da Farmácia Figueiredo retirada de **Farmácia Figueiredo | Medical Design**. Disponível em: <http://www.medicaldesign.pt/farmacias/projectos-nacionais/farmácia-figueiredo/> [Consultado em 21 de agosto de 2018].

Índice

| | |
|---|----|
| Índice | 3 |
| Índice de tabelas..... | 6 |
| Índice de figuras..... | 6 |
| Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária..... | 7 |
| Agradecimentos | 9 |
| Lista de abreviaturas..... | 10 |
| Introdução..... | 11 |
| A Profissão Farmacêutica..... | 12 |
| Atividades do ato farmacêutico..... | 12 |
| Regime jurídico das farmácias..... | 12 |
| Serviços que as farmácias podem prestar | 13 |
| A Farmácia Figueiredo | 14 |
| Localização e horário de funcionamento | 14 |
| Configuração..... | 14 |
| Serviços disponíveis..... | 15 |
| Equipa | 15 |
| Fornecedores..... | 15 |
| Estágio | 15 |
| Análise SWOT..... | 16 |
| O que é?..... | 16 |
| Pontos fortes (<i>Strengths</i>)..... | 17 |
| <i>Equipa técnica</i> | 17 |
| <i>Consultas de podologia</i> | 17 |
| <i>Consultas de nutrição</i> | 17 |
| <i>Programa de Troca de Seringas</i> | 17 |
| <i>Tratamento de resíduos</i> | 18 |
| <i>Preparação Individualizada da Medicação</i> | 18 |
| <i>Variabilidade de marcas de cosmética</i> | 19 |
| <i>Medicamentos homeopáticos e fitoterápicos</i> | 19 |
| <i>Gestão de stocks e prazos de validade</i> | 20 |
| <i>Circulares do INFARMED ou outras entidades</i> | 20 |
| <i>Avaliação de parâmetros bioquímicos, peso e pressão arterial</i> | 21 |
| <i>Integração gradual e autonomia</i> | 21 |

| | |
|--|----|
| Pontos fracos (<i>Weaknesses</i>)..... | 23 |
| <i>Erros de stock</i> | 23 |
| <i>Não há preparação de manipulados</i> | 23 |
| Oportunidades (<i>Opportunities</i>)..... | 23 |
| <i>Participar na organização do Facebook</i> | 23 |
| <i>Formações</i> | 24 |
| <i>Marketing e consultoria farmacêutica</i> | 24 |
| <i>Aperfeiçoar as línguas estrangeiras</i> | 24 |
| <i>Presença na FF da melhoria contínua de KAIZEN</i> | 25 |
| <i>Diversidade de público</i> | 25 |
| <i>Farmacovigilância</i> | 25 |
| Ameaças (<i>Threats</i>)..... | 26 |
| <i>Receitas manuais</i> | 26 |
| <i>Alteração do PVP dos MSRM</i> | 26 |
| <i>Explicar a diferença entre medicamentos comparticipados e MSRM</i> | 26 |
| <i>Medicamentos esgotados ou rateados</i> | 27 |
| <i>Aspetto das embalagens</i> | 27 |
| <i>Picos de afluência de utentes</i> | 27 |
| <i>O utente desconfia dos estagiários</i> | 28 |
| <i>Sistemas de comparticipação</i> | 28 |
| <i>Falta de formação em “Suporte Básico de Vida” no MICF</i> | 28 |
| Casos práticos ocorridos na Farmácia Figueiredo..... | 29 |
| Objetivos..... | 29 |
| Caso de veterinária..... | 29 |
| Caso de fitoterapia..... | 30 |
| Notificação de uma reação adversa a medicamento..... | 31 |
| Conclusão..... | 32 |
| Revisão de Segurança dos Medicamentos Biológicos aprovados para o tratamento da Doença de Crohn em Portugal..... | 33 |
| Agradecimentos..... | 35 |
| Lista de abreviaturas..... | 36 |
| Palavras-chave..... | 37 |
| Resumo..... | 37 |
| <i>Keywords</i> | 38 |
| <i>Abstract</i> | 38 |
| Introdução..... | 39 |

| | |
|---|----|
| História da Doença de Crohn | 40 |
| Descrição sumária da Doença de Crohn..... | 40 |
| Epidemiologia..... | 41 |
| Farmacoterapia..... | 41 |
| Doença de Crohn como doença autoimune..... | 41 |
| Medicamentos Biológicos aprovados para a Doença de Crohn | 42 |
| Medicamentos Biológicos aprovados para a Doença de Crohn, biossimilares, dosagem, forma farmacêutica, Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), titular e número da Autorização de Introdução no Mercado (AIM)..... | 42 |
| Caraterização farmacológica..... | 43 |
| Indicações terapêuticas | 44 |
| Revisão de segurança..... | 45 |
| Passos da revisão | 45 |
| <i>Objetivo</i> | 45 |
| <i>Materiais e Métodos</i> | 45 |
| <i>Resultados</i> | 46 |
| Identificação da iatrogenia medicamentosa..... | 47 |
| Número de doentes expostos nos EC, de acordo com os EPAR's..... | 49 |
| Conclusão..... | 50 |
| Referências bibliográficas e Webgrafia..... | 51 |
| Anexos | 59 |
| Anexo 1 | 59 |
| Anexo 2..... | 63 |
| Anexo 3 | 64 |
| Anexo 4..... | 65 |
| Anexo 5 | 66 |
| Anexo 6..... | 67 |
| Anexo 7 | 69 |
| Anexo 8..... | 70 |

Índice de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Valores de Referência | 21 |
| Tabela 2 - Reações Adversas | 47 |
| Tabela 3 - Frequência das Reações Adversas..... | 48 |
| Tabela 4 - Número de doentes expostos nos ensaios clínicos..... | 49 |

Índice de figuras

| | |
|--|-------|
| Figura 1 - Modelo usado para a Preparação Individual da Medicação..... | 66 |
| Figura 2 - Notificação de uma Reação Adversa a Medicamentos..... | 67-68 |
| Figura 3 - Gene NOD2/CARD15 | 69 |

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Sob a orientação da Doutora Capitolina Pinho

Eu, Ana Irene Comprido Nascimento, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013151778, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2018.

(Ana Irene Comprido Nascimento)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, à Doutora Capitolina Pinho por toda a compreensão, paciência, formação e apresentação da realidade a que chamo mercado de trabalho; à Doutora Patrícia Costa por todos os ensinamentos e por todas as gargalhadas; à Doutora Inês Pereira por toda a abertura demonstrada para me ensinar a aplicar o que aprendi na Faculdade, em especial na área da dermocosmética e na «Preparação Individualizada da Medicação»; à Técnica de Farmácia Rafaela Nobre por me ter ensinado a ser melhor na receção de encomendas, devoluções e arrumação do *backoffice* (nunca esquecerei a importância de um *backoffice* organizado e arrumado); ao Técnico de Farmácia Luís Pinho por todos os ensinamentos na área da receção de encomendas; à Doutora Sara Pereira pelos ensinamentos no melhor aconselhamento dermocosmético e na utilização das novas ferramentas do SIFARMA 2000®. Não esqueço, pois, as dicas da técnica de limpeza na área dos primeiros socorros, da nossa podologista na seleção dos medicamentos ou produtos de dermocosmética a utilizar em cada situação particular de doenças dos pés, nem dos nossos nutricionistas no que diz respeito a uma alimentação saudável com recurso a suplementos alimentares à base de fitoterapia.

Aos meus Pais, ao meu Irmão, aos meus Avós, aos meus Tios e às minhas Estrelinhas que sempre me apoiaram nos “desafios” que iam surgindo no estágio na farmácia comunitária.

Ao meu Companheiro, que teve sempre muita paciência, quer para me ajudar a nível científico, quer para me fazer todos os jantares para os quais já não havia energia.

Aos amigos, que sempre estiveram presentes, apesar da minha ausência...

Aos meus colegas de estágio, que tanto me fizeram rir e que tanto partilharam comigo!

Aos meus colegas de casa, por tantas vezes me escutarem...

A todos os que foram utentes da Farmácia Figueiredo, a todos os formadores que responderam às minhas curiosidades e a toda a equipa da Farmácia Figueiredo fica aqui expresso o meu agradecimento, porque sem vós, cada um de vós...eu não teria “crescido tanto”! Muito obrigada!

Lista de abreviaturas

MICF = Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
OF = Ordem dos Farmacêuticos
DT = Diretor(a) Técnico(a)
FF = Farmácia Figueiredo
MSRM = Medicamentos sujeitos a receita médica
OTC's = *Over the counter*
MNSRM = Medicamentos não sujeitos a receita médica
EPA = Ácido eicosapentaenóico
SWOT = *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*
PTS = Programa de Troca de Seringas
DST = Doenças Sexualmente Transmissíveis
APIFARMA = Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
GROQUIFAR = Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos
ANF = Associação Nacional das Farmácias
APA = Agência Portuguesa do Ambiente
AIM = Autorização de Introdução no Mercado
CEDIME = Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
UNESCO = Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura
SNS = Sistema Nacional de Saúde
PVP = Preço de Venda ao Público
RCM = Resumo das Características do Medicamento
FFUC = Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
DHA = Ácido docosa-hexaenóico

Introdução

No âmbito da obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra está patente a realização de «6 áreas científicas, 5 obrigatórias (Ciências Físico-Químicas, Ciências Biológicas e Biomédicas, Ciências Farmacêuticas, Matemática e Estágio) e uma opcional, com a duração de 5 anos (10 semestres letivos)». Para conclusão do ciclo de estudos deverá o estudante fazer um estágio curricular com 34 ECTS, sendo o total de créditos necessários à obtenção do grau ou diploma de 300 ECTS - 10 semestres - 5 anos.¹

Em Portugal, o curso de Boticários (os primeiros Farmacêuticos eram assim designados), remete-nos para o século XVI, na Universidade de Coimbra.²

O primeiro registo de Farmacêuticos Comunitários em Portugal remonta-nos ao ano de 1449, cuja função era a preparação oficial de medicamentos.³ Atualmente, as funções do Farmacêutico Comunitário são bem mais alargadas e visam o apoio às comunidades locais.³ Ora, uma vez que em diversas zonas do nosso país a farmácia é a «única estrutura de saúde disponível», este estágio reveste-se de extrema importância.³

Outrora, a farmácia comunitária passou por outras designações, nomeadamente botica e farmácia de oficina.³

O estágio curricular realizado no âmbito do curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) torna-se especialmente importante pelo facto de corresponder a uma aplicação geral dos conceitos apreendidos ao longo da formação académica na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra nos serviços prestados à população onde se insere a Farmácia Figueiredo.

A Profissão Farmacêutica

Atividades do ato farmacêutico

Segundo o código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF) de 2016, o ato farmacêutico congrega: «a) Desenvolvimento e preparação da forma farmacêutica dos medicamentos; b) Registo, fabrico e controlo dos medicamentos de uso humano e veterinário e dos dispositivos médicos; c) Controlo de qualidade dos medicamentos e dos dispositivos médicos em laboratório de controlo de qualidade de medicamentos e dispositivos médicos; d) Armazenamento, conservação e distribuição por grosso dos medicamentos de uso humano e veterinário e dos dispositivos médicos; e) Preparação, controlo, seleção, aquisição, armazenamento e dispensa de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos em farmácias abertas ao público, serviços farmacêuticos hospitalares e serviços farmacêuticos privativos de quaisquer outras entidades públicas e privadas; f) Preparação de soluções anti-séticas, de desinfetantes e de misturas intravenosas; g) Interpretação e avaliação das prescrições médicas; h) Informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização; i) Acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos; j) Monitorização de fármacos, incluindo a determinação de parâmetros farmacocinéticos e o estabelecimento de esquemas posológicos individualizados; k) Colheita de produtos biológicos, execução e interpretação de análises clínicas e determinação de níveis séricos; l) Execução e interpretação de análises toxicológicas, hidrológicas e bromatológicas; m) Todos os atos ou funções diretamente ligados às atividades descritas nas alíneas anteriores».⁴

Regime jurídico das farmácias

De acordo com o capítulo I do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias têm de cumprir as seguintes disposições: interesse público, liberdade de instalação, livre escolha, princípio da igualdade, dever de dispensa de medicamentos, dever de farmacovigilância, uso racional do medicamento, venda à distância de medicamentos ao público, acessibilidade de cidadãos portadores de deficiência, dever de sigilo, dever de colaboração e qualidade no serviço.⁵

O mesmo Decreto-Lei também estabelece que o Diretor Técnico (DT) tem as seguintes responsabilidades: «a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na

farmácia; b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; c) Promover o uso racional do medicamento; d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; e) Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica».⁵

Serviços que as farmácias podem prestar

Segundo o artigo 2.º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, as farmácias podem prestar os seguintes serviços: «a) Apoio domiciliário; b) Administração de primeiros socorros; c) Administração de medicamentos; d) Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica; e) Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação; f) Programas de cuidados farmacêuticos; g) Campanhas de informação; h) Colaboração em programas de educação para a saúde».⁶

A Farmácia Figueiredo

Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Figueiredo (FF) está localizada na Rua da Sofia, em Coimbra, no número 107-109, com o código postal 3000-390 Santa Cruz.

O horário de funcionamento é das 8:30h às 19h, de segunda a sexta-feira e das 9:00h às 13:00h, ao sábado.

Configuração

A FF possui 5 pisos, sendo a ligação entre eles feita por escadas.

A cave, que funciona como *backoffice*, tem uma gaveta destinada às encomendas e outra às dívidas aos utentes, que estão organizadas por ordem cronológica. A organização das restantes gavetas obedece à forma farmacêutica, ordem alfabética, dosagem e número de comprimidos por caixa, respetivamente para Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e para *Over the counter* (OTC's). Neste piso, existe ainda um armário com produtos químicos, um cofre que contém psicotrópicos, um arrumo e um frigorífico que contém medicamentos que têm de ser conservados entre 2 °C e 8 °C.

O piso 0, onde é realizada a dispensa ao público de produtos e medicamentos. Neste piso encontram-se, também, produtos de dermocosmética e atrás do balcão Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos homeopáticos e produtos fitoterápicos.

O piso 1, onde se realizam determinações bioquímicas e se administram vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação.

O piso 2, onde existem 2 gabinetes de atendimento ao público e uma casa de banho.

O piso 3, onde se situa o gabinete da DT, o laboratório, a zona de refeições, o servidor e uma casa de banho.

Serviços disponíveis

A FF tem disponíveis vários serviços, a saber:

- Consulta de nutrição
- Consulta de podologia
- Medição da glicémia
- Medição da tensão arterial
- Medição do colesterol total
- Medição dos triglicéridos
- Medição do HDL - *High Density Lipoprotein*
- Medição do LDL – *Low Density Lipoprotein*
- Medição do Peso
- Determinação do IMC – Índice de Massa Corporal

Equipa

A equipa da FF é constituída pela DT, duas farmacêuticas e uma técnica de farmácia, uma técnica de limpeza, um podologista e um nutricionista.

Fornecedores

A FF é fornecida, fundamentalmente por três distribuidores por grosso, os quais possuem autorização de distribuição e cumprem as normas das boas práticas de distribuição por grosso.

Estágio

O meu estágio na FF decorreu entre 19 de fevereiro e 3 de julho do corrente ano.

Tive a oportunidade de proceder à receção de encomendas, repor e arrumar medicamentos, bem como outros produtos e, também de perceber como se desenrola o processo de devolução aos fornecedores por grosso.⁷

Por diversas vezes, no âmbito da “VALORMED”, tratei de todo o processo que culmina com a entrega aos distribuidores por grosso.

Fui sensibilizada para a importância do arquivo de documentos, em especial os referentes a psicotrópicos, uma vez que é exigido a cada farmácia que archive as receitas destes medicamentos pelo período de 3 anos.⁸

Por diversas vezes, dei o meu contributo na execução de publicações no *Facebook* da FF.

Foi-me dada a oportunidade de participar em várias formações, que passo a citar: quatro de dermocosmética, uma sobre alimentação saudável, uma sobre suplementos alimentares, uma sobre contraceção e acne, uma sobre saúde ocular e uma outra sobre desparasitação interna e externa dos animais de companhia.

A pedido da DT, elaborei um questionário conjuntamente com o meu colega de estágio Kevin Rodrigues para administração de vacinas, com o intuito de avaliar caso a caso se é ou não indicada a sua administração. [Anexo I](#)

Por solicitação da DT, realizei em parceria com os outros estagiários da FF do ano letivo 2017/18, uma tabela de aconselhamento farmacêutico de medicamentos homeopáticos para diferentes patologias.

No final do mês de março, iniciei o atendimento ao público sob a supervisão de uma farmacêutica e, por diversas vezes, prestei apoio ao serviço noturno da farmácia.

No mês de maio, iniciei a preparação individual da medicação, sendo este ato sempre sujeito à verificação por parte da DT, no sentido de dar cumprimento aos normativos emanados da OF, que a este propósito sugere sempre uma dupla verificação.

Aliando as solicitações da DT à minha curiosidade científica, realizei pesquisas sobre as guidelines aprovadas no nosso país no tratamento da erradicação da *Helicobacter pylori*, sobre Ácido eicosapentaenóico (EPA) e sobre *Psyllium*.

Análise SWOT

O que é?

A análise SWOT foi criada por Kenneth Andrews e Roland Christensen, ambos professores da Harvard Business School, na década de 60. Geralmente, esta análise é realizada a uma empresa para avaliar novas estratégias e fazer o seu diagnóstico, estabelecendo a comparação com o setor onde se encontra inserida.⁹ A avaliação é feita tendo em conta *Strengths* (pontos fortes), *Weaknesses* (pontos fracos), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças).⁹ Os dois primeiros correspondem a fatores internos e os dois últimos, a fatores externos, não sendo estes passíveis de controlo.⁹

No âmbito deste relatório de estágio vou recorrer à análise SWOT para avaliar o meu próprio estágio.

Pontos fortes (*Strengths*)

Equipa técnica

A equipa técnica da FF é constituída por técnicos especializados em diversas áreas, o que garante uma melhor qualidade na prestação de serviços à comunidade onde se insere a farmácia. O facto de cada um deles ter uma área de especialização distinta permitiu-me a mim, enquanto estagiária, aprender melhor como desempenhar cada tarefa, desde o *backoffice* até ao atendimento.

Consultas de podologia

O facto de a FF ter um podologista aumentou a minha sensibilidade para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças associadas ao pé. Após o estágio na FF sinto-me mais apta para um melhor aconselhamento nesta área.¹⁰

Consultas de nutrição

O facto de a FF disponibilizar consultas de nutrição, permitiu-me encaminhar alguns utentes para as mesmas quando revelavam alguma preocupação relacionada com a sua própria alimentação e o seu peso. Estas consultas têm, a meu ver, muita importância, uma vez que a nutrição do século XXI, não é de todo a mais correta a ver pelo aumento de comorbilidades ao nível da população. Ao darmos uma atenção especial a este aspeto podemos obter ganhos em saúde, já que nos últimos anos tem aumentado o número de alergias alimentares a par dos efeitos nefastos da nossa alimentação, que abusa do sal, do açúcar e dos enchidos.¹¹

Programa de Troca de Seringas

A FF permitiu-me o contacto com o Programa de Troca de Seringas (PTS) cuja máxima é evitar a transmissão de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e de doenças transmissíveis por via endovenosa ou parentérica, nas pessoas que consomem drogas injetáveis. Este programa assegura a destruição de material contaminado e o fornecimento de material esterilizado. Além da contribuição para a saúde pública, o PTS sensibilizou-me para o dever de não julgar as pessoas pelas suas escolhas.¹²

Tratamento de resíduos

Na FF existe a caixa da “VALORMED”. Esta sociedade sem fins lucrativos foi criada em 1999 e tem como objetivos a gestão de medicamentos fora de validade, fora de uso ou das suas próprias embalagens. Surgiu como uma parceria entre a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), a Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos (GROQUIFAR) e a Associação Nacional das Farmácias (ANF), sensibilizando para o facto de um medicamento ser considerado um resíduo, não devendo por isso ser colocado no lixo comum. A “VALORMED” é controlada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA).¹³

O impacto que a caixa da “VALORMED” teve no meu estágio foi de me sensibilizar e de me ensinar a alertar os utentes para o facto de os medicamentos serem um resíduo que tem de ser tratado de uma forma especial.

Preparação Individualizada da Medicação

No mês de maio de 2018, a OF, através do Grupo Profissional de Farmácia Comunitária, lançou uma Norma para Preparação Individualizada da Medicação para Farmácia Comunitária [Anexo 5](#), uma vez que este é um serviço farmacêutico previsto na Portaria n.º 97/2018.¹⁴

A Preparação Individualizada da Medicação é um serviço prestado pelo farmacêutico no qual este dispõe em caixas multicompartimentadas, organizadas por dia da semana e hora, as formas farmacêuticas sólidas para uso oral de acordo com a posologia prescrita. Este serviço permite uma melhor adesão à terapêutica e evita erros de medicação, na medida em que é o farmacêutico o “agente do medicamento”. O público-alvo deste serviço é variado: «utentes que reportem dificuldades no processo de uso de medicamentos; utentes identificados como possíveis candidatos pelo farmacêutico, devido às suas características pessoais; utentes com regimes terapêuticos complexos; utentes cuja terapêutica é da responsabilidade de um cuidador com dificuldade em gerir a medicação; utentes incluídos em programas específicos acordados com as entidades locais; utentes a tomar vários medicamentos de forma crónica; utentes ativos que se ausentem frequentemente por períodos curtos».¹⁵

No que concerne ao meu estágio, este serviço teve grande relevância na medida em que evidenciou a importância desta vertente da atividade farmacêutica, ao mesmo tempo que nos identifica como os profissionais de saúde mais aptos para este tipo de tarefas.

Variabilidade de marcas de cosmética

Na FF estão disponíveis várias marcas de referência ao nível da dermocosmética, de cuidados do pé e de cuidados capilares.

Os produtos de dermocosmética têm como função tratar problemas de pele, nomeadamente pele com tendência acneica, dermatite atópica, pele seca, pele sensível, proteção solar, transpiração, pele irregular, dermatite seborreica, dermatite de contacto, psoríase, prurido, eczema disidrótico e cicatrizes hipertróficas. Esses produtos podem, ainda, aumentar a firmeza e o brilho da pele, retardar o envelhecimento, autobronzear e esfoliar a pele.

Os produtos destinados a cuidados do pé vão desde hidratação, controlo da transpiração podológica, hidratação do pé diabético e queimaduras a nível do pé até ao tratamento do pé de atleta e da onicomicose.

Os produtos para cuidados capilares podem ser de lavagem, para dar brilho, com efeito antiqueda ou para tratar problemas capilares.

A diversidade de produtos dermocosméticos presentes na FF possibilitou-me uma franca aquisição de conhecimentos nesta área e permitiu-me aplicar nos utentes da farmácia conhecimentos que fui adquirindo nas aulas do MICEF, aconselhando-os no sentido de colmatar as necessidades que cada um me apresentava. Findo este estágio sinto que ao nível da dermocosmética da pele, do pé e do cabelo o meu aconselhamento terá certamente maior eficácia.

Medicamentos homeopáticos e fitoterápicos

A homeopatia corresponde a uma «visão diferente da doença e do doente» já que saúde corresponde a «ausência de doença e bem-estar global físico e mental».¹⁶ A homeopatia utiliza um conjunto muito diversificado de substâncias desde as de origem animal ou vegetal, passando por venenos, até às de origem mineral e químicas. Na homeopatia há a particularidade de a substância utilizada estar substancialmente diluída.¹⁷

A fitoterapia utiliza substâncias, técnicas e métodos com um historial de dezenas de anos e que atualmente têm aplicação na forma de medicamentos ou dispositivos médicos à base de plantas.¹⁸

O meu contacto na FF com estas duas ciências que estão na base de certos medicamentos permitiu-me adquirir segurança no aconselhamento a utentes com diferentes comorbilidades e polimedicados. Além disso, permitiu-me conhecer novas terapias e verificar a sua elevada segurança e eficácia.

Gestão de stocks e prazos de validade

Uma vez que a FF acolhe um público muito diversificado, fui-me sensibilizando para o facto de a cada mês surgirem novos MSRM e MNSRM, o que implica que enquanto profissionais de saúde tenhamos de estar em permanente atualização. Como o público-alvo é muito variado, temos de recorrer à nossa formação académica para explicar a cada utente a equivalência entre laboratórios genéricos e indicar qual o medicamento que terá mais eficácia e segurança perante a sua situação clínica.¹⁹

Os prazos de validade são um aspeto relevante a ter em conta, tendo eu tomado consciência de que é obrigatório uma farmácia saber muito bem qual o prazo de validade dos produtos que tem em *stock*, devendo para isso recorrer à ficha do produto que consta no sistema informático. Numa farmácia comunitária é proibida a venda de qualquer produto que fazendo parte do *stock* tenha excedido o prazo de validade.¹⁹

Na FF existe um controlo rigoroso da validade, sendo aceite uma antecedência de 3 meses para os medicamentos e de 6 meses para dermocosmética.

A existência de produtos fora do prazo de validade, além de incorrer numa ilegalidade, do ponto de vista ético seria muito grave, uma vez que os farmacêuticos, enquanto profissionais de saúde, têm o dever de prestar o melhor serviço à comunidade.

Circulares do INFARMED ou outras entidades

Praticamente todas as semanas chegavam à FF circulares de suspensão de comercialização, de recolha de medicamentos, de suspensão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), de alteração da AIM, de recolha de *stocks*, entre outras. Desde o primeiro dia que a equipa da FF me alertou para a máxima importância de qualquer *e-mail* deste teor que fosse proveniente do INFARMED ou do detentor da AIM, tendo de se cumprir as orientações que dele constassem, sob pena de ficar comprometida a segurança ou eficácia de algum medicamento. Além disso, foi-me transmitido que todos os produtos visados nessas circulares teriam de ser imediatamente retirados das prateleiras e de estar perfeitamente identificados e separados dos restantes, o que me sensibilizou para a grande responsabilidade do farmacêutico ao nível da saúde pública.²⁰

Avaliação de parâmetros bioquímicos, peso e pressão arterial

Na FF aprendi a avaliar parâmetros bioquímicos, a ajudar as pessoas a avaliarem o seu peso através do cálculo do Índice de Massa Corporal, a medir a pressão arterial e a tirar conclusões mediante os valores encontrados, com o intuito de poder realizar um aconselhamento farmacêutico e, desse modo, aumentar os ganhos em saúde.

Tabela I - Valores de Referência

| Parâmetro | Valor de Referência |
|---------------------------------|----------------------------|
| <i>Glicémia - jejum</i> | 70-100 mg/dl ²¹ |
| <i>Colesterol total</i> | < 190mg/dl ²² |
| <i>Colesterol-LDL</i> | < 115mg/dl ²² |
| <i>Triglicerídeos</i> | < 150 mg/dl ²³ |
| <i>Índice de Massa Corporal</i> | 18.5-24.9 ²⁴ |
| <i>Pressão Arterial</i> | <80/<120 ²⁵ |

Pude constatar que, por vezes, são os próprios utentes que vêm à farmácia mostrar-nos os resultados das suas análises clínicas e graças à formação obtida no MICF consigo fazer nalguns casos uma interpretação primária.

Integração gradual e autonomia

Na FF qualquer estagiário vai-se integrando gradualmente na dinâmica da farmácia e o meu caso não foi diferente. Comecei por arrumar encomendas, separar dívidas e repor stocks, o que me permitiu conhecer exatamente o lugar de cada produto e se veio a revelar crucial na rapidez ao nível do atendimento. Após isso, pude participar na dinâmica das devoluções que, apesar de deverem ser esporádicas, existem devido a erros da parte dos fornecedores, à retirada de produtos e/ou medicamentos do mercado, a validades curtas ou à danificação das embalagens. Fiquei sensibilizada para o impacto que tal tarefa tem na gestão da farmácia ao mesmo tempo que se reveste de extrema responsabilidade, visto não estarem em causa resíduos inócuos.

Fui, depois, autorizada a preparar montras, a tratar da imagem da FF no *Facebook* e a organizar as prateleiras na farmácia, sempre de modo equilibrado, em “mancha” e de forma apelativa.

Posteriormente, passei ao atendimento começando pela troca de seringas através do PTS. Esta tarefa permitiu-me contactar com pessoas aditivas, mas que não devem ser tratadas de

forma diferente. Isto fez com que eu melhorasse enquanto ser humano e aprendesse a não julgar os outros, ao mesmo tempo que foi despertando em mim uma crescente vontade de dar o meu contributo para a saúde pública.

Quando passei ao atendimento sem restrições, estava inicialmente acompanhada por um farmacêutico da FF e pude, então, compreender quais as doenças que se podiam reconhecer numa prescrição, quais as comorbilidades mais comuns nesta população e que aconselhamentos farmacêuticos devem ser dados perante cada situação que nos é apresentada. Após algumas semanas, passou a ser-me permitido realizar alguns atendimentos mais autonomamente, o que se revelou muito enriquecedor. Devo referir que estive sempre supervisionada, de forma a garantir o cumprimento das boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária quando o atendimento obrigava a indicação farmacêutica, que é definida como «o ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um MNSRM, ou de um produto de saúde, e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de tratar um problema de saúde considerado como uma afeção menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitado, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do utente, após avaliação clínica pelo farmacêutico». ¹⁹ De modo a cumprir da melhor forma o meu papel tive de rever alguns conceitos apreendidos a nível do MICF, o que me permitiu desenvolver muitos conhecimentos. O que em mim suscitou maior envolvimento enquanto estagiária foram a associação entre as patologias e o tratamento mais adequado e, também o contacto com os utentes.

A par da minha inserção no atendimento, passei a realizar determinações bioquímicas e de pressão arterial, o que me permitiu aconselhar os utentes no sentido de melhorar a sua qualidade de vida, aumentar os ganhos em saúde e a decidir sobre o encaminhamento para o médico.

Durante o meu estágio entrou em vigor a nova lei da proteção de dados, tendo sido uma constante ao balcão a explicação da importância do consentimento informado por parte de cada utente que visitava a nossa farmácia. ²⁶

Todas estas funções que fui gradualmente desempenhando associadas à aquisição constante de conhecimento despertou em mim um gosto, que foi crescendo, por esta atividade farmacêutica, ao mesmo tempo que me consciencializou para o facto de fazer todo o sentido o MICF incluir um estágio obrigatório neste setor farmacêutico. Esta área curricular, além de permitir ao estagiário a conjugação de diversos conhecimentos que adquiriu ao longo dos 5 anos, tem um forte contributo no desenvolvimento da sua autonomia.

Pontos fracos (*Weaknesses*)

Erros de stock

Os erros de *stock* que, por vezes, se verificaram ao longo do estágio na FF refletiram-se num atendimento mais demorado aos utentes.

Ao longo do estágio pude constatar que os erros de *stock* podem estar relacionados com erros na receção de encomendas ou na saída dos medicamentos da farmácia. Esses erros podem impedir os utentes de serem colmatadas de imediato as suas necessidades ou conduzir ao excesso de *stock*, o qual se traduz num empate económico.

Não há preparação de manipulados

Durante o estágio na FF não me foi possível preparar medicamentos manipulados, pelo que sinto que fiquei com uma lacuna no meu percurso. No entanto, presumo que a formação do MICF a nível das “Tecnologias Farmacêuticas” será uma boa ferramenta a usar na correta preparação desses medicamentos.

Oportunidades (*Opportunities*)

Participar na organização do Facebook

Durante o meu estágio em farmácia comunitária foi-me possível participar na organização do *Facebook* da FF. Fui sensibilizada para o facto de hoje em dia ser crucial em qualquer profissão o desenvolvimento de técnicas de edição de imagens e de *design*, de forma a atrair mais clientes, tendo sempre em conta os melhores padrões de atendimento e aconselhamento, ao mesmo tempo que se respeitam as regras da concorrência.²⁷

Atualmente, as redes sociais e, em particular, o *Facebook* têm grande importância na transmissão da informação e no aumento da popularidade, ao mesmo tempo que influenciam a vida das pessoas.²⁸

Formações

Tive oportunidade de participar em diversas formações, num total de nove, umas no espaço físico da farmácia e outras no exterior. Essas formações foram todas direcionadas para o aconselhamento farmacêutico. Ao longo das sessões pude ver esclarecidas algumas das minhas dúvidas, o que me permitiu posteriormente aconselhar melhor os utentes da FF. Toda a equipa da FF, incluindo a DT, manifestaram sempre muito interesse em que eu participasse nessas formações, que reconhecidamente são cruciais para podermos dar uma melhor resposta às necessidades de cada utente.

Também me foi solicitado pela DT realizar pesquisas sobre diferentes temas, tendo eu recorrido ao Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME). Os temas em estudo foram: «Guidelines sobre erradicação do *Helicobacter pylori*»²⁹ [Anexo 2](#), «Os ácidos gordos com ação cardioprotetora e a dose diária recomendada para se sentir essa proteção»³⁰ [Anexo 3](#) e «Informação sobre *Psyllium*»³¹ [Anexo 4](#).

Marketing e consultoria farmacêutica

O *marketing* é um sistema de gestão dinâmico e integrado dirigido para o consumidor, que visa a satisfação do cliente e o lucro da farmácia. A consultoria prende-se com a integração do *marketing* na FF e, ainda, com a melhoria das nossas apetências para aumentar a qualidade do serviço prestado aos utentes.³²

O facto de a DT recrutar este tipo de serviço permitiu-me enquanto estagiária melhorar a minha capacidade de prestar um bom serviço farmacêutico a quem nos visitava.

Aperfeiçoar as línguas estrangeiras

A FF situa-se na Rua da Sofia, em Coimbra. Pelo facto de a Universidade de Coimbra, Alta e Sofia fazerem parte da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO),³³ a zona onde se encontra a FF tem muitos turistas que chegam das mais diversas partes do Mundo. Qualquer pessoa no Mundo, mesmo que esteja de férias ou em viagem de trabalho, pode ter de recorrer a serviços de saúde, e na FF nós poderemos ser o primeiro contacto que existe com o Sistema Nacional de Saúde (SNS). O facto de saber falar Inglês e Espanhol mostrou-se útil para dar resposta aos turistas com maior efetividade.

Presença na FF da melhoria contínua de KAIZEN

O termo KAIZEN, que se divide em *KAI* (significa mudar) e *ZEN* (significa melhor), corresponde à melhoria contínua recorrendo a diferentes pilares: «Processos consistentes que conduzem aos resultados desejados; Ver por si mesmo para compreender a situação atual; Falar com dados e gerir com base em factos; Tomar medidas para conter e corrigir as causas raiz dos problemas; Trabalhar como equipa».³⁴

Durante o meu estágio pude constatar que o facto da FF seguir o KAIZEN permitiu-me ser mais organizada, fazer reuniões onde transmiti os meus conhecimentos e aprendi novos, apresentar sugestões de melhoria e conseguir uma integração progressiva nos diversos serviços da farmácia.³⁵

Diversidade de público

Na FF o público é muito diverso, quer em termos de literacia em saúde, quer de idade, quer de nacionalidade, uma vez que se situa numa zona de passagem. Essa diversidade obrigou-me enquanto estagiária a ter de ser muito flexível e versátil.

Farmacovigilância

«A Farmacovigilância é a ciência e conjunto de atividades relacionados com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, visando melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública».³⁶

Segundo a Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013, que altera a Diretiva 2005/36/CE, a alínea h) do n.º 2 do artigo 45.º estabelece que os profissionais de farmácia têm formação para notificar reações adversas a produtos farmacêuticos às autoridades competentes, que no caso de Portugal é o INFARMED. Desde 1992, que é da competência do Sistema Nacional de Farmacovigilância «avaliar os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário».³⁶

Ameaças (*Threats*)

Receitas manuais

Na FF, à luz do que acontece na generalidade das farmácias portuguesas, apesar do grosso de receitas serem eletrónicas, também surgem por vezes receitas manuais. Estas receitas têm de cumprir requisitos muito específicos, tendo sido para mim uma dificuldade verificar se todos os eles eram cumpridos e qual a prescrição, pelo que toda a equipa da FF foi crucial para que não existissem falhas na dispensa e na comparticipação. Apesar de no MICEF nos serem ensinadas todas as regras, houve alguns pormenores que por vezes me escaparam, mas toda a equipa me ajudou a melhorar e hoje sinto-me muito mais apta na análise das receitas manuais.

Alteração do PVP dos MSRM

Os MSRM podem sofrer alterações do Preço de Venda ao Público (PVP), o que faz com que tanto na receção de encomendas como no atendimento tenhamos de prestar muita atenção ao preço que vem inscrito na embalagem. Fui diversas vezes alertada pela equipa da FF para o facto de ser de extrema importância estarmos atentos para que não saiam prejudicados nem o utente nem a FF.

Explicar a diferença entre medicamentos comparticipados e MSRM

Segundo a definição do SNS, os medicamentos comparticipados correspondem a medicamentos para os quais o estado paga uma parte e o utente paga outra parte. Existem quatro escalões de comparticipação e treze patologias que possuem um regime de comparticipação especial. Além dos medicamentos comparticipados pelo SNS há, ainda, a ter em conta outros sistemas de comparticipação.³⁷

Os MSRM correspondem a medicamentos que têm uma das seguintes características: requerem vigilância médica, baixo risco-benefício, prescrição *off label*, substância que ainda não se conhece perfeitamente a sua eficácia e segurança ou são injetáveis.³⁸

Durante o meu estágio vi-me deparada com o conflito entre os dois conceitos pelos utentes da FF, mas com a ajuda de toda a equipa aprendi a expressar-me melhor na explicação aos utentes da diferença entre eles.

Medicamentos esgotados ou rateados

Os medicamentos esgotados são aqueles cuja comercialização em Portugal não existe, pois as indústrias farmacêuticas não estão a fornecer o nosso país, por motivos de suspensão da AIM ou outros. Os medicamentos rateados correspondem a medicamentos com existência expressamente diminuída em território nacional, ocorrendo a rutura em todas as farmácias. Ao longo do meu estágio deparei-me quase diariamente com pelo menos uma destas situações, o que se traduziu num esforço contínuo conjuntamente com os distribuidores que fornecem a FF para tentar obter os medicamentos para os utentes. Muitas vezes, estes não compreendiam como é que uma medicação que tomam há anos deixou de existir e nós próprios não tínhamos resposta para dar. Com a equipa que me acompanhou aprendi a fazer todo o esforço para encontrar os medicamentos rateados, conhecer os motivos para os medicamentos estarem esgotados e, em face disso, aconselhar cada utente a fazer uma escolha sensata, tendo sempre presente a melhoria da qualidade de vida e a saúde pública.

Aspetto das embalagens

Um dos grandes desafios que diariamente me surgiram na FF foi a descrição que os utentes faziam do aspeto das embalagens, que muitas vezes era insuficiente para eu compreender qual o medicamento que pretendiam. A própria alteração nas embalagens dos medicamentos feita pelos laboratórios gerava nos utentes desconfiança sobre se o produto que lhes era fornecido seria ou não o que procuravam.

O facto de haver embalagens muito semelhantes para medicamentos cujo princípio ativo é diferente alertou-me para a necessidade de uma atenção extrema no atendimento.

Picos de afluência de utentes

Os picos de afluência à FF eram para mim um forte motivo de preocupação, uma vez que queria prestar o melhor serviço farmacêutico e o melhor aconselhamento, mas ao mesmo tempo, reduzir o tempo de espera.

Por vezes, senti alguma dificuldade em dar resposta a estes picos de afluência, mas com toda a equipa aprendi a manter a serenidade.

O utente desconfia dos estagiários

À medida que fui ganhando autonomia notei que os utentes mais frequentes da farmácia passaram a valorizar o meu trabalho, mesmo sendo estagiária. Para isso, contribuiu o facto de a DT ter realçado que os estagiários estavam aptos e que estávamos ali para servir os utentes como qualquer elemento da equipa da FF. No início, senti que os utentes não confiavam muito no meu aconselhamento, mas com o tempo passaram a aceitar os meus conselhos e eu própria fui-me tornando mais confiante.

Sistemas de participação

Inicialmente, os sistemas de participação das diferentes entidades, no caso das receitas manuais, foram para mim um obstáculo, pois nessas receitas a participação não está diretamente associada. O facto de existirem outros sistemas de participação para além da participação do SNS deu azo a algumas dúvidas, uma vez que no MICF não nos foram apresentados os vários sistemas.³⁷

Falta de formação em “Suporte Básico de Vida” no MICF

Durante a minha passagem pela FF vi-me deparada com uma situação em que deveria pôr em prática o «Suporte Básico de Vida»³⁹, mas não me sentia apta para tal. Como tal, contactámos o INEM de forma a obtermos ajuda até chegar uma ambulância.

O facto de eu não possuir formação a esse nível não teve impacto negativo na saúde do utente, mas tenho consciência de que possuindo-a poderia ter feito mais.

Do meu ponto de vista, antes de iniciarmos o estágio em farmácia comunitária seria muito importante obtermos formação em Primeiros Socorros e Suporte Básico de Vida, já que somos profissionais de saúde.

Casos práticos ocorridos na Farmácia Figueiredo

Objetivos

Pretendo descrever casos que me surgiram na FF e indicar qual foi o meu aconselhamento. O aconselhamento farmacêutico ao nível da farmácia comunitária é de extrema importância uma vez que ele tem como objetivo a melhoria da saúde recorrendo a MNSRM e a farmácia é muitas vezes o primeiro sistema de saúde a que os utentes recorrem.

Caso de veterinária

Senhora, dona de um cão com um ano de idade e 12 kg de peso, dirigiu-se à FF e pediu um antiparasitário externo para o animal, uma vez que se apresentava com carraças. A dona, após ser questionada, referiu que o cão já não tomava banho há mais de 6 meses e que como era um cão de guarda, raramente entrava em casa.

Com estes dados achei que primeiro seria relevante a higienização do cão, através de um banho com um champô apropriado, a que se devia seguir passado 48h a aplicação da pipeta: «Advantix[®] solução para unção punctiforme para cães com mais de 10 kg até 25 kg». Passadas 4 semanas devia repetir-se a aplicação da referida pipeta. Esta pipeta é constituída por 100 mg/ml de Imidaclopride e 500 mg/ml de Permetrina. O “Advantix[®]” está indicado em várias situações: tratamento e infestações por pulgas e piolhos; tratamento da dermatite alérgica que pode advir da picada da pulga; acaricida e repelente contra carraças; diminuir o risco de erliquiose canina; repelente de flebótomos, mosquitos e moscas do estábulo. Todas estas indicações advêm do facto do Imidaclopride ser um ectoparasiticida que atua por paralisia e morte do parasita, enquanto a Permetrina tem função inseticida e acaricida, atuando como hiperexcitante e conduzindo à morte do parasita.⁴⁰

No final da indicação farmacêutica informei a senhora que a pipeta deveria ser colocada sob o dorso do cão em 4 pontos distintos e que após realizar a aplicação deveria lavar muito bem as mãos. Acrescentei que não poderia colocar a pipeta em gatos, uma vez que a Permetrina é extremamente tóxica para esses animais.⁴⁰

É de relevar que por uma questão de saúde pública, os animais de companhia, mesmo quando habitam dentro de casa devem ser devidamente desparasitados de forma a evitar a presença de alguns vetores que podem conduzir, quer a transmissão vertical, horizontal ou zoonose.

Caso de fitoterapia

Senhora de 53 anos dirigiu-se à FF com queixas de refluxo gastroesofágico, havia dois dias. Referiu ardor retrosternal e sensação de desconforto gástrico, sobretudo após as refeições, que agravava em decúbito dorsal. Negou qualquer relação com esforço físico, dispnéia, febre, vômitos, diarreia e dores abdominais. Negou, também, toma de quaisquer medicamentos, assim como história de doença gastrointestinal e outros problemas de saúde, nomeadamente cardíacos. Referiu ter uma alimentação saudável e equilibrada. Dado o curto espaço de tempo de duração dos sintomas, resolvi aconselhar: “Neobianacid[®]”⁴¹, que é um dispositivo médico classe IIa, ou seja, de médio risco, com vista à resolução breve dos sintomas.⁴² O “NeoBianacid[®] Acidez e Refluxo” tem como indicação terapêutica: acidez, refluxo esofágico e gástrico, dor, gastrite, dispepsia ou como prevenção em situações que podem induzir alterações da mucosa gástrica. A posologia deste dispositivo médico é de 2 comprimidos mastigáveis 2-3x/dia, conforme a necessidade.⁴¹ Além disso, recomendei como medidas não farmacológicas a ausência de picantes na alimentação, a diminuição da ingestão de ácido e de bebidas gaseificadas.

Aconselhei a utente a procurar um médico caso não sentisse alívio, acrescentando que seria o profissional de saúde mais apto para uma investigação clínica para detetar a origem de tal desconforto.

É de conotar que o “NeoBianacid[®] Acidez e Refluxo” é um MNSRM fitoterápico e apenas deve ser utilizado em situações menores de refluxo gastroesofágico e de curta duração.

Notificação de uma reação adversa a medicamento

Uma utente do sexo feminino, com 51 anos de idade, 58 kg de peso e 152 cm de altura, dirigiu-se à FF e fez saber que teve uma reação adversa ao “Exxiv[®] 90mg”⁴³. A mesma relatou que tinha começado a tomar o “Exxiv[®] 90mg” por prescrição médica. Outra coisa não seria de esperar, uma vez que se trata de um MSRM. Segundo a utente, esse medicamento foi-lhe prescrito pelo médico para uma dor de costas, a que se seguiu passado uns dias um edema dos membros inferiores e olhos. Após obtermos toda esta informação, eu em conjunto com a DT e a farmacêutica, fomos consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para ver se estávamos perante uma reação prevista, tendo-se verificado que sim e que se tratava de uma reação comum.

De seguida, realizei uma notificação *online* de reação adversa a medicamentos. Para isso, recorri ao site <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> e escolhi a opção de profissional de saúde.⁴⁴ Pedi, então, à utente que me respondesse a mais algumas perguntas de forma a poder preencher os campos de uma forma mais correta. [Anexo 6](#)

Conclusão

Após a conclusão do estágio de 810 horas em farmácia comunitária e a realização deste relatório que julgo eu espelha a minha passagem pela FF, sinto-me mais apta para o mercado de trabalho.

Anteriormente a este estágio, tive oportunidade de realizar estágios de verão ao nível de farmácia comunitária, análises clínicas e farmácia hospitalar, que me permitiram crescer enquanto profissional de saúde e compreender algumas das potencialidades da formação farmacêutica. Penso que o facto de já ter estado nessas realidades permitiu-me desenvolver alguma capacidade de trabalho.

O estágio na FF permitiu-me aplicar muitos dos conhecimentos que fui adquirindo ao longo dos semestres “que passei sentada nos bancos” da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), ao mesmo tempo que me permitiu ver potenciadas as minhas qualidades enquanto profissional de saúde.

O estágio nesta farmácia deu-me as aptidões necessárias para o mercado do trabalho na área da farmácia comunitária.

Ao longo das formações em que a FF me permitiu participar pude constatar que a formação farmacêutica tem de ser contínua e que não termina com o MICEF. Notei, ainda, que o melhor aconselhamento farmacêutico só é conseguido com uma boa formação académica, que sinto que me foi concedida pela FFUC, com experiência profissional e com uma permanente sede de saber.

Estou certa de que a minha passagem pela FFUC e pela FF me deu a bagagem necessária para começar a trepar no mercado de trabalho e a consciência de que na farmácia comunitária temos de intercalar todos os conhecimentos adquiridos e que diariamente somos postos à prova e, ainda, que enquanto farmacêuticos carregamos uma elevada responsabilidade.

**Revisão de Segurança dos Medicamentos
Biológicos aprovados para o tratamento
da Doença de Crohn em Portugal**

Sob a orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques

Eu, Ana Irene Comprido Nascimento, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013151778, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Monografia intitulado “Revisão de Segurança dos Medicamentos Biológicos aprovados para o tratamento da Doença de Crohn em Portugal” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2018.

(Ana Irene Comprido Nascimento)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques, Diretor do «Centre for Health Technology Assessment and Drug Research» e Professor na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que desde a primeira aula de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia despertou em mim o interesse por esta área, em especial, no que diz respeito à segurança dos medicamentos e que veio a refletir-se nesta Monografia, cujo cariz é não somente académico, mas também, pessoal.

À minha família, em especial, aos meus Pais, ao meu Irmão, aos meus Avós, aos meus Tios e às minhas Estrelinhas, por terem acreditado sempre que eu ia conseguir chegar à “meta”!

Ao meu Compincha de todas as horas... das mais brilhantes às mais negras... que sempre acreditou em mim!

Aos amigos que me acompanharam nas festas, nos cafés, nas jantaradas, na “noite”, e também no desabafo...

Aos meus colegas de casa por tantas vezes me fazerem rir.

À minha família de “praxe” com quem tomei os melhores cafés e da qual muito me orgulho.

Aos meus colegas de Faculdade com quem partilhei tantos trabalhos e tanto riso.

A todos os que se cruzaram comigo neste capítulo endereço um obrigado, extensivo também a ti, Coimbra!

Lista de abreviaturas

DC = Doença de Crohn

EMA = *European Medicines Agency*

DII = Doença Inflamatória do Intestino

CU = Colite Ulcerosa

APDI = Associação Portuguesa dos Doentes com Doença Inflamatória

GEDII = Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal

ECCO = *European Crohn's and Colitis Organization*

EFCCA = *European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations*

EC = Ensaio clínico

CDAI = *Crohn's Disease Activity Index*

IHB = Índice de *Harvey-Bradshaw*

pANCA = Anticorpos anticítosplasma perinuclear dos neutrófilos

ASCA = Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*

QVRS = Qualidade de vida relacionada com a saúde

SIP = *Sickness Impact Profile*

NHP = *Nottingham Health Profile*

QWB = *Quality of Well Being Scale*

PGWB = *Psychological General Well Being Scale*

SF-36 = *Medical Outcomes Study Short-Form*

IBDQ = *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

RFIPC = *Rating Form of IBD Patient Concerns*

UC/CD HSS = *Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Health Status Scales*

ATC = *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

AIM = Autorização de Introdução no Mercado

TNF = Fator de Necrose Tumoral

ELAM-1 = Molécula-1 de adesão endotélio-leucócito

VCAM-1 = Molécula-1 de adesão célula vascular

ICAM-1 = Molécula de adesão intercelular-1

T_H = Linfócitos T auxiliares

MAdCAM-1 = Molécula-1 de adesão da célula de adressina mucosal

INFARMED = Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

RCM = Resumo das Características do Medicamento

EPAR = *European Public Assessment Reports*

Palavras-chave

Doença de Crohn, doença inflamatória intestinal, revisão, biológicos, biossimilares, Portugal, fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), anticorpos monoclonais, integrina $\alpha_4\beta_7$, MAdCAM-1, IgG1K, proteína p40, IL-12, IL-23, IL-12R β 1, citocinas, Adalimumab, Infliximab, Vedolizumab, Ustekinumab

Resumo

Este trabalho tem como objetivo a revisão de segurança dos medicamentos biológicos aprovados em Portugal para a Doença de Crohn.

Um medicamento biológico, segundo a *European Medicines Agency* é «medicamento cuja substância ativa foi produzida através ou é derivada de um organismo vivo».⁴⁵

A Doença de Crohn é uma doença que pertence ao grupo das doenças inflamatórias do intestino, pode atingir qualquer área do trato digestivo, desde a boca até ao ânus e região perianal, e até mesmo apresentar manifestações extra-intestinais.^{46,47,48}

A primeira publicação em que há referência à Doença de Crohn data de 1932 e é da autoria do Doutor Burrill Bernard Crohn.⁴⁹

No mundo, a incidência da Doença de Crohn é de cerca de 6 casos por 100.000 habitantes/ano. Em Portugal, supõe-se que a prevalência da Doença de Crohn seja de 60 casos por cada 100.000 habitantes.^{50,51,52}

Os medicamentos biológicos aprovados em Portugal para a Doença de Crohn são: Adalimumab, Infliximab, Vedolizumab e Ustekinumab.^{53,54,55} Todos estes medicamentos foram aprovados por um procedimento centralizado e têm uma monitorização adicional.⁴⁵

Em face dos resultados apresentados constata-se que o Adalimumab é a substância ativa que pode desencadear reações adversas em mais classes de órgãos, sendo da máxima importância ter sempre em conta o risco-benefício para cada utente que vai receber o tratamento, para cada medicamento.

Keywords

Crohn's disease, inflammatory bowel disease, review, biologic drugs, biosimilars, Portugal, Tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF), monoclonal antibody, integrin $\alpha_4\beta_7$, MAdCAM-1, IgG1K, protein p40, IL-12, IL-23, IL-12R β 1, cytokines, Adalimumab, Infliximab, Vedolizumab, Ustekinumab

Abstract

This work has aim to review the safety of biological drugs approved in Portugal for Crohn's Disease.

A biological drug according to the European Medicines Agency is «a medicinal product whose active substance has been produced by or is derived from a living organism».⁴⁵

Crohn's Disease is a disease that belongs to group of inflammatory diseases of the intestine, that can appears in any area of the digestive tract, from the mouth to the anus and perianal region, and could even present extra-intestinal manifestations.^{46,47,48}

The first publication in reference to Crohn's Disease dates back to 1932 and is the author is Dr. Burrill Bernard Crohn.⁴⁹

In the world, the incidence of Crohn's Disease is around 6 per 100,000 habitants per year. In Portugal, it is assumed that the prevalence of Crohn's Disease is 60/100,000 habitants.^{50,51,52}

Biological drugs approved in Portugal for Crohn's Disease are: Adalimumab, Infliximab, Vedolizumab and Ustekinumab. All of these drugs have been approved by a centralized procedure and have an additional monitoring.⁴⁵

From the results presented show that Adalimumab is the active substance that can have adverse reactions in more classes of organs, this is very important always take into account the risk-benefit for each treatment, for each drug.

Introdução

No âmbito da obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra está prevista a realização de «6 áreas científicas, 5 obrigatórias (Ciências Físico-Químicas, Ciências Biológicas e Biomédicas, Ciências Farmacêuticas, Matemática e Estágio) e uma opcional, com a duração de 5 anos (10 semestres letivos)». Para conclusão do ciclo de estudos deverá o estudante fazer um estágio curricular com 34 ECTS, sendo o número total de créditos, necessários à obtenção do grau ou diploma - 300 ECTS - 10 semestres - 5 anos.¹

Após uma reflexão atenta sobre para que área seria importante dar um contributo, ainda que singelo, e sobre o que o curso de Ciências Farmacêuticas e Coimbra proporcionam, a decisão foi enveredar pela área da Farmacovigilância.

No que concerne à monografia, a escolha recaiu sobre o estudo da segurança dos medicamentos biológicos aprovados em Portugal para o tratamento da Doença de Crohn (DC).

A escolha deste tema resulta de um percalço de vida que, tendo levado ao contacto com a doença, fez despertar uma preocupação especial ao nível da segurança dos medicamentos biológicos aprovados para a DC, em Portugal.

A monografia assenta basicamente no que é, de um modo geral, um medicamento biológico e quais os medicamentos biológicos de referência usados no tratamento da DC em Portugal, e particularmente, a sua segurança.

A segurança de um medicamento é determinada pela probabilidade de ocorrerem efeitos adversos e, também, pela relação risco-benefício.⁴⁵

Um medicamento biológico, segundo a *European Medicines Agency* (EMA), é «medicamento cuja substância ativa foi produzida através ou é derivada de um organismo vivo».⁴⁵

Nesta monografia serão apenas abordados os medicamentos biológicos de referência, embora alguns deles já possuam biossimilares. O biossimilar é «um medicamento similar a um medicamento biológico que já foi previamente autorizado».⁴⁵

Em Portugal, os medicamentos biológicos aprovados para a DC são: Adalimumab, Infliximab, Vedolizumab e Ustekinumab. Qualquer um destes medicamentos foi aprovado pela Comissão Europeia, após parecer favorável, terem demonstrado a sua qualidade, segurança, eficácia e serem apontadas as suas indicações terapêuticas.^{56,57,58,59}

História da Doença de Crohn

A Doença Inflamatória do Intestino (DII) inclui a DC e a colite ulcerosa (CU), que são doenças inflamatórias crónicas de origem idiopática.⁴⁶

A DC teve o seu primeiro registo em 1761 por Morgagni.⁴⁶ Mas, só em 1932, o Dr. Burrill Bernard Crohn juntamente com alguns colegas de trabalho publicaram um artigo onde descreviam uma ileíte regional como uma entidade clínica. Ainda hoje, a etiologia da DC não está esclarecida, apesar de a mutação ao nível do gene NOD2/CARD15 [Anexo 7](#) aumentar a suscetibilidade para a DC.^{46,60,61}

A CU, que afeta exclusivamente a mucosa do cólon, foi descrita como doença diferenciada da DC por Samuel Wilks em 1859.⁴⁶

Em 1994, por iniciativa de Tavela Veloso cria-se a Associação Portuguesa dos Doentes com Doença Inflamatória (APDI).⁶²

Já no século XXI foram criadas duas organizações: a nível nacional, o Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII) e a nível europeu, a *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) e a *European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations* (EFCCA).^{46,63,64}

No dia 19 de maio comemora-se o Dia Mundial da Doença Inflamatória do Intestino.^{65,66}

Descrição sumária da Doença de Crohn

A DC é uma doença poligénica, diagnosticada com base em critérios clínicos, laboratoriais, endoscópicos, imagiológicos e histológicos, uma vez que existem agentes infecciosos, incluindo bactérias, parasitas e vírus, que podem mimetizar a DC. Trata-se de uma doença crónica, que pode atingir qualquer área do trato digestivo, da boca até ao ânus e região perianal, ou até mesmo apresentar manifestações extra-intestinais variadas. A DC é uma DII com fases de remissão e de crise.^{46,47}

Nos últimos anos, os Ensaio Clínicos (EC) envolvendo doentes de Crohn têm seguido a classificação de Montreal [Anexo 8](#), o *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) e o Índice de *Harvey-Bradshaw* (IHB) de forma a classificar o tipo de DC, sendo usados como biomarcadores a proteína C-reativa, a calproteína fecal e lesões endoscópicas.⁴⁶ As variações clínicas que surgem têm a ver com fatores como tabaco, idade de diagnóstico, extensão da doença, toma de esteróides imediatamente após o diagnóstico, doença perianal e manifestações extra-intestinais da doença.^{46,48}

Na DII há anticorpos de destaque: anticorpos anticitoplasma perinuclear dos neutrófilos (pANCA) e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), sendo que os primeiros estão mais frequentemente presentes na CU e os segundos na DC.^{46,67}

Para efetuar a avaliação da qualidade de vida dos doentes com DII são usados os seguintes questionários: Qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), *Sickness Impact Profile* (SIP), *Nottingham Health Profile* (NHP), *Quality of Well Being Scale* (QWB), *Psychological General Well Being Scale* (PGWB), *Medical Outcomes Study Short-Form* (SF-36), *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), *Rating Form of IBD Patient Concerns* (RFIPC), *Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Health Status Scales* (UC/CD HSS) e *Cleveland Clinic IBD Scale*. Dessa avaliação inferiu-se que «Os doentes com DC apresentavam pior funcionamento social e psicológico do que os doentes com CU e os valores psicológicos mais elevados nos doentes com DC relacionavam-se com sintomas físicos mais graves.»⁴⁶

Epidemiologia

Vários estudos revelam que há uma predominância de casos de DC no norte da Europa.^{46,50,51}

A nível mundial, a incidência da DC é de cerca de 6 casos por 100.000 habitantes/ano.^{46,50,51}

Segundo um estudo de 2005, prevê-se que em Portugal a prevalência da DC seja de 60 casos por cada 100.000 habitantes e que haja uma predominância, ainda que ligeira, no norte do país e no sexo feminino, e no meio urbano comparativamente ao meio rural.⁵²

Farmacoterapia

Na DC ligeira a moderada utilizam-se salicilatos que englobam a sulfassalazina e os 5-aminossalicilatos (messalazina, olsalazina e balsalazina), corticóides (budenosido e prednisolona) e antibióticos (metronidazole e ciprofloxacina).^{46,54}

Na DC moderada a grave ou ativa recorre-se a corticosteróides (prednisona, budenosido e prednisolona), a imunossupressores (azatioprina, metotrexato e 6-mercaptopurina), à terapêutica biológica (o infliximab como 1ª linha) e à alimentação entérica.^{46,54}

Doença de Crohn como doença autoimune

Alguns estudos demonstram que uma mutação a nível do gene NOD2/CARD15 aumenta a suscetibilidade para a DC, embora não esteja presente em todos os doentes.^{46,60,61}

Um indivíduo que apresente um dos alelos do gene mutado tem um risco 3 vezes superior de vir a desenvolver a doença relativamente à população em geral; num homocigótico com a mesma mutação, o risco aumenta para 38 vezes, e no caso dum duplo heterocigótico, aumenta 44 vezes.^{46,61}

O gene NOD2/CARD15 codifica uma proteína que se expressa nas células da linhagem do monócito-macrófago (células de Paneth), nas células epiteliais e nas células dendríticas.⁶⁸ Essa proteína reconhece o domínio rico em leucinas das bactérias e desencadeia uma resposta inflamatória.^{46,69}

Ainda não está totalmente esclarecida a etiologia da DC mas supõe-se que esteja relacionada com uma intolerância a todos os agentes bacterianos, incluindo aqueles que não são patogénicos.⁴⁶

Tem-se verificado que o gene NOD2 poderá estar associado à apoptose.⁴⁶

O estudo da genómica tem um grande impacto no conhecimento de resistências aos tratamentos e na agressividade da doença.⁴⁶

Medicamentos Biológicos aprovados para a Doença de Crohn

Medicamentos Biológicos aprovados para a Doença de Crohn, biossimilares, dosagem, forma farmacêutica, Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), titular e número da Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

Os Medicamentos Biológicos aprovados para a Doença de Crohn, em Portugal, encontram-se subcitados.

Adalimumab

O seu nome comercial é “Humira” e os seus biossimilares são comercialmente designados por: “Amgevita”, “Cyltezo”, “Imraldi”, “Solymbic”. Pode ser encontrado nas seguintes formulações: 40 mg/0.8 ml em solução injetável, 40 mg/0.4 ml em solução injetável em caneta pré-cheia, 80 mg/0.8 ml em solução injetável em caneta pré-cheia, 40 mg/0.4 ml em solução injetável em seringa pré-cheia, 80 mg/0.8 ml em solução injetável em seringa pré-cheia.^{53,55,56}

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa. Código ATC: L04AB04.⁵⁶

O titular da AIM é Abb Vie Ltd e o número AIM é EU/1/03/256/022.⁵⁶

Infliximab

A sua designação comercial é “Remicade” e os seus biossimilares são designados por: “Flixabi”, “Inflectra”, “Remsina”. Pode ser encontrado na formulação 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão.^{53,55,57}

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores do TNF-alfa. Código ATC: L04AB02.⁵⁷

O titular da AIM é Janssen Biologics B. V. e os números AIM são EU/1/99/116/001, EU/1/99/116/002, EU/1/99/116/003, EU/1/99/116/004, EU/1/99/116/005.⁵⁷

Vedolizumab

A sua marca é “Entyvio” e não possui biossimilares. Pode ser encontrado na formulação 300 mg de pó para concentrado para solução para perfusão.⁵⁸

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos. Código ATC: L04AA33.⁵⁸

O titular da AIM é Takeda Pharma A/S e o número AIM é EU/1/14/923/001.⁵⁸

Ustekinumab

A sua marca comercial é “Stelara” e não possui biossimilares. Pode ser encontrado nas seguintes formulações: 130 mg/26 ml de concentrado para solução para perfusão, 45 mg/0.5 ml em solução injetável e 90 mg/1 ml em solução injetável.⁵⁹

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina. Código ATC: L04AC05.⁵⁹

O titular da AIM é Janssen-Cilag International NV e os números AIM são EU/1/08/494/001, EU/1/08/494/002, EU/1/08/494/003, EU/1/08/494/004.⁵⁹

Caraterização farmacológica

Adalimumab

O Adalimumab liga-se ao TNF neutralizando a ligação aos recetores p55 e p75; altera repostas biológicas a nível da migração leucocitária de ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1.⁵⁶

Infliximab

O Infliximab é um inibidor do TNF-alfa, o que leva a uma diminuição da expressão de TNF e de interferão-gama.⁵⁷

Vedolizumab

O Vedolizumab é um anticorpo humanizado e um imunossupressor específico do intestino, uma vez que o seu alvo de ligação é a integrina $\alpha_4\beta_7$, que é expressa pelos linfócitos T_H presentes no intestino e que impede a ligação destes à MAdCAM-I.⁵⁸

Ustekinumab

O anticorpo monoclonal IgG1K, totalmente humano, liga-se especificamente à proteína p40 das citocinas IL-12 e IL-23, impedindo a ligação ao IL-12R β 1 e a sua ação, com interrupção das vias das citocinas T_H1 e T_H17 , ambas presentes na patologia da DC.⁵⁹

Indicações terapêuticas

Adalimumab

O Adalimumab está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, psoríase pediátrica em placas, Doença de Crohn pediátrica e uveíte pediátrica.^{53,56}

Infliximab

O Infliximab é utilizado na artrite reumatóide, Doença de Crohn e Doença de Crohn pediátrica, Colite Ulcerosa e Colite Ulcerosa pediátrica, espondilite anquilosante, artrite psoriática e psoríase.^{53,57}

Vedolizumab

O Vedolizumab tem como indicações terapêuticas a Colite Ulcerosa e a Doença de Crohn.⁵⁸

Ustekinumab

O Ustekinumab é usado exclusivamente na Doença de Crohn.⁵⁹

Revisão de segurança

Passos da revisão

Objetivo

A revisão tem por objetivo avaliar a segurança dos Medicamentos Biológicos aprovados para o tratamento da Doença de Crohn.

Materiais e Métodos

No âmbito desta monografia, a fonte de informação utilizada foi o livro *Gastrenterologia fundamental*⁷⁰, com o intuito de obter uma noção geral da DC. De seguida, foram recolhidos dados no *INFOMED*⁷¹ disponibilizado pelo INFARMED, de onde se retiraram os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) que são a base para avaliar a segurança dos medicamentos biológicos que são objeto deste estudo. Posteriormente, fez-se a recolha de alguns artigos científicos através da plataforma *PUBMED*⁷², tendo sido selecionados os que faziam referência aos medicamentos biológicos relevantes para este trabalho. Foi dada preferência aos artigos publicados nos últimos 20 anos tendo por base os termos «medicamentos biológicos + Doença de Crohn», «DC», «adalimumab's safety» «infliximab's safety », «vedolizumab's safety », «ustekinumab's safety ». De seguida, fez-se a triagem dos artigos mais recentes e que iam de encontro aos efeitos secundários estudados na DC.

Foram, depois, consultadas no *site* da GEDI⁴⁶ diversas publicações no âmbito da DC tendo-se explorado a história, a epidemiologia, o diagnóstico e os tratamentos mais utilizados, tendo em conta a atividade da doença.

Através do *site* da EMA foi possível ter a perceção de quais os medicamentos que foram aprovados para o tratamento da DC nos países que se regem por essa agência e recorrendo aos *European Public Assessment Reports (EPAR)*⁷³ conseguiu-se uma atualização da eficácia e segurança destes medicamentos em indivíduos com as doenças para os quais estão indicados. Ao mesmo tempo, obteve-se a informação de como foram realizados os ensaios clínicos e que benefícios e riscos estão associados a esses medicamentos.

Com os artigos recolhidos foi possível aprofundar o conhecimento da doença e a sua apresentação, enquanto os RCM constituíram a base da informação relativa à segurança dos medicamentos.

Por fim, recorreu-se aos EPAR de cada substância ativa para conhecer o número de doentes expostos a estes medicamentos.

Resultados

Após a análise dos resultados obtidos nos ensaios clínicos para aprovação dos medicamentos que aqui são referenciados, pôde constatar-se que existem efeitos adversos transversais a todas estas substâncias ativas, a saber:^{56,57,58,59}

- Infeções e infestações
- Doenças do sistema nervoso
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
- Doenças gastrointestinais
- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Perturbações gerais e alteração no local de administração

Tendo em conta os resultados abaixo explicitados, foi possível concluir que a frequência com que surgem os efeitos adversos é influenciada pela classe de órgãos e pela substância ativa. Assim sendo, infeções e infestações, perturbações do foro psiquiátrico, afeções oculares, doenças gastrointestinais, perturbações gerais e alteração no local de administração têm maior ocorrência no caso do Adalimumab e do Infliximab. Os efeitos imputados exclusivamente a estas duas substâncias são: cardiopatias, afeções hepatobiliares, doenças renais e urinárias, doenças dos órgãos genitais e da mama e exames complementares de diagnóstico.

Associado ao Infliximab há um maior registo de doenças respiratórias, torácicas e do mediastino.

Pôde, também, constatar-se que o Adalimumab é a substância ativa à qual são imputadas reações adversas num maior número de classes de órgãos, para além de se associar a essa substância uma maior incidência de: neoplasias benignas, malignas e não especificadas; doenças do sangue e do sistema linfático; doenças do sistema imunitário e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos. É de referir, ainda, que alguns efeitos adversos ocorrem exclusivamente com o Adalimumab, a saber: doenças do metabolismo e da nutrição; afeções do ouvido e do labirinto; complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações.

Identificação da iatrogenia medicamentosa

As reações adversas que constam nas tabelas seguintes, bem como a respetiva frequência tiveram por base os RCM de cada substância ativa do medicamento biológico usado no tratamento da DC.

As reações adversas foram classificadas de acordo com a sua frequência em: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$) e desconhecidos.^{56,57,58,59}

Nota: A sinalização “X” nas células da Tabela 2 significa que está presente.

Tabela 2 - Reações Adversas

| Classes de sistema de órgãos | Adalimumab (ADA) | Infliximab (INF) | Vedolizumab (VED) | Ustekinumab (UST) |
|---|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Infeções e infestações | X | X | X | X |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas | X | X | | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | X | X | | |
| Doenças do sistema imunitário | X | X | | X |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | X | | | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | X | X | | X |
| Doenças do sistema nervoso | X | X | X | X |
| Afeções oculares | X | X | | |
| Afeções do ouvido e do labirinto | X | | | |
| Cardiopatias | X | X | | |
| Vasculopatias | X | X | X | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | X | X | X | X |
| Doenças gastrointestinais | X | X | X | X |
| Afeções hepatobiliares | X | X | | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | X | X | X | X |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | X | X | X | X |
| Doenças renais e urinárias | X | X | | |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | X | X | | |
| Perturbações gerais e alteração no local de administração | X | X | X | X |
| Exames complementares de diagnóstico | X | X | | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | X | | | |

Tabela 3 - Frequência das Reações Adversas

| Classes de sistema de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Raros | Desconhecidos |
|---|------------------|--------------------|--------------------|---------------|---------------|
| Infeções e infestações | ADA, INF, VED | ADA, INF, VED, UST | ADA, INF, VED, UST | INF | INF |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas | | ADA | ADA | ADA, INF | ADA, INF |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | ADA | ADA, INF | ADA, INF | ADA, INF | |
| Doenças do sistema imunitário | ADA | ADA, INF | ADA, INF, UST | ADA, INF, UST | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | ADA | ADA | | | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | ADA, INF | INF, UST | INF | |
| Doenças do sistema nervoso | ADA, INF, VED | ADA, INF, VED, UST | ADA, INF, UST | ADA, INF | |
| Afeções oculares | | ADA, INF | ADA, INF | INF | INF |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | ADA | ADA | | |
| Cardiopatias | | ADA, INF | ADA, INF | ADA, INF | INF |
| Vasculopatias | | ADA, INF, VED | ADA, INF | INF | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | INF | ADA, INF, VED, UST | ADA, INF, UST | ADA, INF | |
| Doenças gastrointestinais | ADA, INF | ADA, INF, VED, UST | ADA, INF | ADA | |
| Afeções hepatobiliares | ADA | INF | ADA, INF | ADA, INF | ADA, INF |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | ADA | ADA, INF, VED, UST | ADA, INF, VED, UST | ADA, INF, UST | ADA, INF |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | ADA, VED | ADA, INF, VED, UST | ADA | ADA | |
| Doenças renais e urinárias | | ADA, INF | ADA, INF | | |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | | | ADA, INF | | |
| Perturbações gerais e alteração no local de administração | ADA, INF | ADA, INF, VED, UST | ADA, INF, VED, UST | INF | |
| Exames complementares de diagnóstico | | ADA | INF | INF | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | ADA | | | |

Número de doentes expostos nos EC, de acordo com os EPAR's^{74,75,76,77}

Tabela 4 - Número de doentes expostos nos ensaios clínicos

| Doenças | Adalimumab | Infliximab | Vedolizumab | Ustekinumab |
|--|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Artrite idiopática juvenil poliarticular | 203 crianças | | | |
| Artrite reumatóide juvenil | | 120 crianças | | |
| Artrite relacionada com entesite | 46 crianças | | | |
| Colite ulcerosa pediátrica | | 60 crianças | | |
| Doença de Crohn pediátrica | 192 crianças | 112 crianças | | |
| Psoríase pediátrica em placas | 114 crianças | | | |
| Uveíte pediátrica | 90 crianças | | | |
| Artrite psoriática | | 304 | | |
| Artrite reumatóide | 2869 | 1432 | | |
| Colite ulcerosa | | 728 | 374 | |
| Doença de Crohn | 1478 | 1189 | 784 | 1409 |
| Espondilite anquilosante | | 349 | | |
| Psoríase | | 627 | | |
| Psoríase em placas | 1826 | | | |
| Uveíte | 443 | | | |

Conclusão

Com este trabalho constatou-se que persistem ainda muitas incertezas sobre o que leva ao surgimento da DC a que acresce o facto de o seu diagnóstico nem sempre ser fácil, uma vez que podem ser várias as entidades que mimetizam a doença. Ao que parece, há uma componente genética associada à DC.⁴⁶

Também foi possível verificar que nos últimos anos se tem assistido a um aumento do número de pacientes com DC.⁴⁶

Com esta revisão, foi possível chegar a algumas conclusões sobre a segurança dos Medicamentos Biológicos aprovados para o tratamento da DC em Portugal.

Todas estas moléculas apresentam um triângulo preto invertido, o que significa que necessitam de monitorização adicional, para além da que é comum a outras terapêuticas. Esta monitorização adicional não representa uma falta de segurança, mas antes a existência de efeitos adversos que devem ser monitorizados até porque se trata de moléculas relativamente recentes.⁴⁵

Com a elaboração desta monografia verificou-se que são vários os efeitos adversos transversais a todas estas substâncias ativas, sendo de registar: infeções e infestações; doenças do sistema nervoso; doenças respiratórias, torácicas e do mediastino; doenças gastrointestinais; afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos; perturbações gerais e alteração no local de administração.^{56,57,58,59}

Pôde, ainda, concluir-se que estes medicamentos biológicos estão também aprovados para outras doenças autoimunes⁵³ e que ainda não é possível reconhecer completamente quais os efeitos adversos que mais predominam em cada uma dessas doenças e, como tal, ainda há muita pesquisa que tem de ser feita neste âmbito, de forma a aumentar o conhecimento sobre a segurança desses medicamentos.

Referências bibliográficas e Webgrafia

1. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - UC.PT. Disponível em: <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>. [Consultado em 29 de abril de 2018]
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Ensino Farmacêutico - Áreas Profissionais. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/ensino-farmaceutico/>. [Consultado em 20 de julho de 2018]
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Farmácia Comunitária. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. [Consultado em 20 de julho de 2018]
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf. [Consultado em 20 de julho de 2018]
5. INFARMED - Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720. [Consultado em 20 de julho de 2018]
6. INFARMED - Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3_Port_1429_2007.pdf. [Consultado em 20 de julho de 2018]
7. INFARMED - Distribuição por grosso. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/11048532.PDF/4bde6495-b33d-4311-8302-784be4a65971>. [Consultado em 20 de agosto de 2018]
8. SNS, ACSS, INFARMED - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790. [Consultado em 20 de agosto de 2018]
9. PORTAL DA ADMINISTRAÇÃO - Análise SWOT. Disponível em: <http://www.portal-administracao.com/2014/01/analise-swot-conceito-e-aplicacao.html>. [Consultado em 31 de agosto de 2018]
10. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE PODOLOGIA. Disponível em: <http://appodologia.com/>. [Consultado em 21 de julho de 2018]
11. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO. Disponível em: <http://www.apn.org.pt/ver.php?cod=0B0A>. [Consultado em 21 de julho de 2018]

12. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Programa de Troca de Seringas**. Disponível em: <https://stg.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>. [Consultado em 20 de julho de 2018]
13. SOCIEDADE GESTORA DE RESÍDUOS DE EMBALAGENS E MEDICAMENTOS - **ValorMed**. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. [Consultado em 21 de julho de 2018]
14. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Nova Norma Geral sobre Preparação Individualizada da Medicação** (2018). Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>. [Consultado em 20 de agosto de 2018]
15. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Preparação Individual da Medicação** (2018). Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_para_a_preparacao_individualizada_de_medicacao_6429792975b4764a80b16d.pdf. [Consultado em 21 de julho de 2018]
16. BOIRON. Disponível em: <http://boiron.pt/oportunidade/>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
17. BOIRON - **O que é a homeopatia**. Disponível em: <http://boiron.pt/2017/08/11/faq-o-que-e-a-homeopatia-2/>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
18. ABOCA - **A empresa Aboca**. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt/Empresa/Um-projeto-de-vida>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
19. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária** (2015). Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_medica_mento_e_produtos_de_saude_165355005ab148048a252.pdf. [Consultado em 22 de julho de 2018]
20. INFARMED - **Atos sujeitos a publicação no site do Infarmed**. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/atos-sujeitos-a-publicacao-no-site-do-infarmed>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
21. ASSOCIAÇÃO PROTETORA DOS DIABÉTICOS EM PORTUGAL - **Valores de referência para a Diabetes** (2010). Disponível em: <https://www.apdp.pt/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia>. [Consultado em 25 de julho de 2018]

22. FUNDAÇÃO PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA - **Valores de referência para colesterol total, HDL e LDL.** Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/alimentacao-e-colesterol/>. [Consultado em 25 de julho de 2018]
23. FUNDAÇÃO PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA - **Dislipidemia.** Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>. [Consultado em 25 de julho de 2018]
24. ROCHE - **Índice de massa corporal.** Disponível em: <https://www.roche.pt/emagrecer/calculadoras/calcimc.cfm>. [Consultado em 25 de julho de 2018]
25. FUNDAÇÃO PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA - **Valores de referência para a tensão arterial.** Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>. [Consultado em 25 de julho de 2018]
26. COMISSÃO NACIONAL DE PROTEÇÃO DE DADOS - **Regulamento Geral de Proteção de Dados (2018)** Disponível em: <https://protecao-dados.pt/o-regulamento/>. [Consultado em 25 de julho de 2018]
27. INFARMED - **Publicidade de medicamentos.** Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/publicidade-de-medicamentos>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
28. FACEBOOK - **Facebook da Farmácia Figueiredo.** Disponível em: <https://pt-pt.facebook.com/FarmaciaFigueiredo>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
29. SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA - **Normas de Orientação Clínica.** Disponível em: <http://www.spg.pt/clinicos/nocs/>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
30. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY- **Safety of long-chain omega-3 fatty acids.** Disponível em: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120727>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
31. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Psyllium (2005).** Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/07/WC500146770.pdf. [Consultado em 22 de junho de 2018]
32. AAKER, D. - **Building strong brands.** Free Press (1996). Disponível em: <http://www.simonandschuster.com/books/Building-Strong-Brands/David-A-Aaker/9780029001516>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
33. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Alta e Sofia.** Disponível em: <http://worldheritage.uc.pt/pt/>. [Consultado em 22 de julho de 2018]

34. KAIZEN - **Definição de KAIZEN**. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
35. KAIZEN - **KAIZEN em saúde**. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/success-stories/sectors/healthcare.html>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
36. INFARMED - **Farmacovigilância**. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia. [Consultado em 21 de agosto de 2018]
37. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Comparticipação a medicamentos**. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos/>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
38. JABA RECORDATI - **Medicamentos Sujeitos a Receita Médica**. Disponível em: <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmaceuticos/medicamentos-sujeitos-a-receita-medica>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
39. INEM - **Suporte Básico de Vida**. Disponível em: <http://www.inem.pt/wp-content/uploads/2017/09/Suporte-Básico-de-Vida-Adulto.pdf>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
40. BAYER - **Advantix solução para unção punctiforme para cães com mais de 10 kg até 25 kg**. Disponível em: https://www.bayer.pt/static/documents/pdf/animal-health/advantix_10-25kg_it_v_0115_001_dgav_2017_09_21.pdf. [Consultado em 20 de agosto de 2018]
41. ABOCA - **Neo Bianacid Acidez e Refluxo**. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt/neo-bianacid-acidez-e-refluxo-0>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
42. INFARMED - **Dispositivos médicos**. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>. [Consultado em 22 de julho de 2018]
43. BIAL - **Resumo das Características do Medicamento - EXXIV (2013)**
44. INFARMED - **Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos**. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. [Consultado em 21 de agosto de 2018]
45. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Glossary**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=B. [Consultado em 29 de abril de 2018]

46. GEDII - Grupo de Investigação das Doenças Inflamatórias do Intestino. Disponível em: <http://www.gedii.pt/>. [Consultado em 29 de abril de 2018]
47. BEAUGERIE, L. et al.- Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 130, (2006) 650–6
48. LICHTENSTEIN, R. et al. - Factors Associated with the Development of Intestinal Strictures or Obstructions in Patients with Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 101, (2006) 1030–1038
49. HINDRYCKX, P. et al. - Clinical trials in luminal Crohn's disease: A historical perspective. *Journal of Crohn's and Colitis* 8, (2014) 1339–1350
50. LENNARD-JONES, J. et al. - Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *European journal of gastroenterology & hepatology* 9, (1997) 353–9
51. SHIVANANDA, S. et al. - Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 39, (1996) 690–7
52. MAGRO, F. et al. - Inflammatory Bowel Disease: A Patient's and Caregiver's Perspective. *Digestive Diseases and Sciences* 54, (2009) 2671–2679
53. INFARMED - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica: Utilização dos medicamentos biológicos em doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal (2015). Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Utilizacao_medicamentos_biologicos_doencas_reumaticas.pdf/6c1c0b38-709c-45b2-b6fd-d8c25c587bde. [Consultado em 4 de março de 2018]
54. SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA - Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn (2007). Disponível em: http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC_doencadecrohn.pdf. [Consultado em 4 de março de 2018]
55. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Doença Inflamatória Intestinal Adulto | Normas de Orientação Clínica. Disponível em: <http://nocs.pt/terapeutica-biologica-doenca-inflamatoria-intestinal/>. [Consultado em 4 de março de 2018]

56. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento - ADALIMUMAB.** Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf. [Consultado em 28 de fevereiro de 2018]
57. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento - INFLIXIMAB.** Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. [Consultado em 28 de fevereiro de 2018]
58. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento - VEDOLIZUMAB.** Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf. [Consultado em 28 de fevereiro de 2018]
59. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento - USTECINUMAB.** Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf. [Consultado em 28 de fevereiro de 2018]
60. LESAGE, S. *et al.* - **CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease.** *American journal of human genetics* 70, (2002) 845–57
61. HUGOT, J. *et al.* - **Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn’s disease.** *Nature* 411, (2001) 599–603
62. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA DO INTESTINO, COLITE ULCEROSA E DOENÇA DE CROHN. Disponível em: <http://www.apdi.org.pt/>. [Consultado em 4 de março de 2018]
63. EUROPEAN CROHN’S AND COLITIS ORGANIZATION. Disponível em: <https://www.ecco-ibd.eu/about-ecco.html>. [Consultado em 29 de junho de 2018]
64. EUROPEAN FEDERATION OF CROHN’S AND ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATIONS. Disponível em: <http://www.efcca.org/>. [Consultado em 4 de março de 2018]
65. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Dia da Doença Inflamatória do Intestino.** Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/05/19/dia-mundial-da-doenca-inflamatoria-do-intestino/>. [Consultado em 4 de março de 2018]

66. EUROPEAN FEDERATION OF CROHN'S AND ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATIONS - **19 May, World IBD Day**. Disponível em: <https://worldibdday.org/>. [Consultado em 4 de março de 2018]
67. REESE, E. *et al.* - **Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease**. *The American journal of gastroenterology* 101, (2006) 2410–22
68. LALA, S. *et al.* - **Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells**. *Gastroenterology* 125, (2003) 47–57
69. INOHARA, N. *et al.* - **Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease**. *The Journal of biological chemistry* 278, (2003) 5509–12
70. MATOS, L. E FIGUEIREDO, P. - **Gastreterologia Fundamental**. LIDEL (2013).
71. INFARMED - **INFOMED**. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>. [Consultado em 20 de fevereiro de 2018]
72. PUBMED - **US National Library of Medicine National Institutes of Health**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. [Consultado em 28 de fevereiro de 2018]
73. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **European public assessment reports**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000433.jsp&mid=WC0b01ac058067fa25. [Consultado em 28 de fevereiro de 2018]
74. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **EPAR-adalimumab**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125. [Consultado em 28 de agosto de 2018]
75. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **EPAR-infliximab**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Consultado em 28 de agosto de 2018]
76. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **EPAR-vedolizumab**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Consultado em 28 de agosto de 2018]

77. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **EPAR-ustecinumab**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Consultado em 28 de agosto de 2018]
78. SPEKHORST, M. *et al.* - **Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases**. *World journal of gastroenterology* 20, (2014) 15374–81
79. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Perguntas Frequentes sobre a Vacinação**. Disponível em: <file:///C:/Users/ana/Downloads/i020046.pdf>. [Consultado em 28 de agosto de 2018]
80. VARANDAS, L. *et al.* - **VACINAS EXTRA PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO**. Disponível em: <http://criancaefamilia.spp.pt/media/127910/Vacinas-extra-PNV-RecomendaCOes-SIP-SPP-2018.pdf>. [Consultado em 28 de agosto de 2018]
81. COALITION, A. - **Screening Checklist for Contraindications to Vaccines for Adults patient**.
82. Formatos do SPD Venalink. Disponível em: <http://www.venalink.es/pt-pt/formatos-do-spd-venalink/>. [Consultado em 22 de agosto de 2018]
83. Imagem das mutações do Gene NOD2/CARD15 (2003) Disponível em: [https://www.google.pt/search?q=gene+NOD2/CARD15&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj00Lq80djcAhUKzIUKHfr9DqcQ_AUICigB&biw=1366&bih=635#imgrc=\]woySOGFEKlhZM](https://www.google.pt/search?q=gene+NOD2/CARD15&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj00Lq80djcAhUKzIUKHfr9DqcQ_AUICigB&biw=1366&bih=635#imgrc=]woySOGFEKlhZM): [Consultado em 21 de agosto de 2018]

Anexos

Anexo I

Administração da Vacina _____

Nome do utente: _____

Idade: ____

Sexo: _____

| CONTRA-INDICAÇÕES/PRECAUÇÕES | SIM | NÃO | OUTRA INFORMAÇÃO RELEVANTE |
|--|-----|-----|----------------------------|
| Esteve doente recentemente? | | | |
| Tem alguma doença (como: diabetes, asma, anemia, cardiovascular, pulmonar, renal, cancro, leucemia, VIH/SIDA)? Qual? | | | |
| Tem alergias (a medicamentos ou a alimentos)? Se sim, a quê? | | | |
| Tem alergia à proteína do ovo? | | | |
| Teve alguma vez uma reação grave após receber uma vacina? | | | |
| Recebeu recentemente uma transfusão sanguínea ou produtos derivados do sangue? | | | |
| Está grávida ou planeia engravidar em breve? | | | |
| Está a amamentar? | | | |
| Tem algum registo de Síndrome de Guillian-Barré? | | | |
| Recebeu alguma vacina no último mês? Qual? | | | |

Que medicamentos/tratamentos tomou nos últimos 3 meses?

7 razões da vacinação segundo a Organização Mundial de Saúde: «as vacinas salvam vidas, a vacinação é um direito básico de todos os cidadãos, os surtos de doenças evitáveis pela vacinação são ainda uma séria ameaça para todos, as doenças podem ser controladas e eliminadas, a vacinação é custo-efetiva, as crianças dependem do sistema de saúde dos respetivos países para terem acesso à vacinação gratuita e segura, todas as crianças devem ser vacinadas»⁷⁹.

Informação aos profissionais de saúde sobre contraindicações da vacinação

Para ajudar os profissionais de saúde da FF a tomarem uma decisão sobre a administração ou não das vacinas que não se encontram no Plano Nacional de Vacinação⁸⁰ ou que cuidados devem destacar para os utentes, segue abaixo a análise que deve ser feita do questionário acima apresentado, tendo por base o artigo *Screening Checklist for Contraindications to Vaccines for Adults patients*.⁸¹

«Esteve doente recentemente?» Ter em atenção, para todas as vacinas, que se a pessoa esteve muito doente ou a tomar antibióticos, deve aguardar-se que melhore para ser possível a administração da vacina.

«Tem alguma doença (como: diabetes, asma, anemia, cardiovascular, pulmonar, renal, cancro, leucemia, VIH/SIDA)? Qual?» Para a vacina contra o sarampo/papeira/rubéola deve ter-se em consideração a presença de trombocitopenia ou púrpura trombocitopénica. Para a vacina intranasal viva atenuada contra a *Influenza* não se conhecem bem as contraindicações, pelo que deve haver um cuidado acrescido. Todas as vacinas vivas (vacina intranasal viva atenuada contra a *Influenza*, vacina contra o sarampo/papeira/rubéola, vacina contra a varicela e vacina viva contra o *Herpes-Zoster*) estão contraindicadas em imunodeprimidos. Em adultos com linfócitos T auxiliares diminuídos é recomendada a vacina contra o sarampo/papeira/rubéola, bem como a vacina contra a varicela.

«Tem alergias (a medicamentos ou a alimentos)? Se sim, a quê?» Verificar qual a composição das vacinas e se contém a substância a que o utente é alérgico. Se o utente teve uma reação anafilática derivada do látex, as vacinas que contenham látex ou estejam em contacto com este estão contraindicadas, exceto se a reação for exclusivamente local.

«Tem alergia à proteína do ovo?» Ter em atenção para todas as vacinas que possam ser produzidas em ovo, como é o caso da vacina atenuada intranasal contra a *Influenza*, o facto de existirem pessoas que podem ser alérgicas à proteína do ovo. Se tiver ocorrido uma alergia grave à proteína do ovo ou eventual hospitalização, a vacina deve ser administrada numa unidade de saúde.

«Teve alguma vez uma reação grave após receber uma vacina?» Em caso afirmativo, deve haver uma precaução acrescida para qualquer vacina.

«Recebeu recentemente uma transfusão sanguínea ou produtos derivados do sangue?» Se a transfusão sanguínea tiver ocorrido no último ano convém verificar se existe ou não contraindicação, em especial no caso de vacinas vivas como a vacina intranasal viva atenuada contra a *Influenza*, a vacina contra o sarampo/papeira/rubéola, a vacina contra a varicela e a vacina viva contra o *Herpes-Zoster*.

«Está grávida ou planeia engravidar em breve?»/«Está a amamentar?» Ter em atenção que as vacinas (vacina contra o Papiloma Vírus Humano, vacina intranasal viva atenuada contra a *Influenza*, vacina contra o sarampo/papeira/rubéola, vacina contra a varicela e vacina viva contra o *Herpes-Zoster*) não devem ser administradas um mês antes do início da gravidez ou no decurso da mesma, uma vez que pode haver a transmissão do vírus para o feto. Já as vacinas inativadas contra o vírus *Influenza* e a vacina contra o tétano/difteria/tosse convulsa são recomendadas durante a gravidez.

«Tem algum registo de Síndrome de Guillian-Barré?» Quando o utente teve um episódio de Síndrome de Guillian-Barré seis semanas após a toma da vacina do toxóide do tétano, na toma subsequente deve ser administrada a vacina contra o tétano/difteria/tosse convulsa em vez daquela; no caso da vacina intranasal viva atenuada contra a *Influenza* ou da vacina inativada contra o vírus *Influenza*, se esta síndrome ocorrer até seis semanas após a administração, devemos optar pela vacina inativada contra o vírus *Influenza*, desde que o benefício seja superior ao risco.

«Recebeu alguma vacina no último mês? Qual?» Deve aguardar-se até perfazer quatro meses após a toma, no caso das seguintes vacinas: vacina intranasal viva atenuada contra a *Influenza*, vacina contra o sarampo/papeira/rubéola, vacina contra a varicela, vacina contra a febre-amarela, vacina viva contra o *Herpes-Zoster*. As vacinas inativadas podem ser tomadas em simultâneo ou, então, deve aguardar-se pelo menos um mês entre tomas.

«Que medicamentos/tratamentos tomou nos últimos 3 meses?» Todas as vacinas vivas (vacina intranasal viva atenuada contra a *Influenza*, vacina contra o sarampo/papeira/rubéola, vacina contra a varicela e vacina viva contra o *Herpes-Zoster*) devem ser tomadas após três meses da última toma de qualquer medicamento imunossupressor, não obstante verificar-se caso a caso a sua eventual contra-indicação.

Anexo 2

Na erradicação do *Helicobacter pylori*, o tratamento de primeira linha é:

- Inibidor da bomba de prótons 2x/dia + Claritromicina 500 mg 2x/dia + Amoxicilina 1g 2x/dia, durante 7 dias.
- Inibidor da bomba de prótons 2x/dia + Claritromicina 500 mg 2x/dia + Metronidazol 500 mg 2x/dia, durante 7 dias.

Na erradicação desta bactéria, o tratamento de segunda linha corresponde a:

- Inibidor da bomba de prótons 2x/dia + Subcitrato/Subsalicilato de bismuto 120 mg 4x/dia + Metronidazol 500 mg 3x/dia + Tetraciclina 500 mg 4x/dia, durante 14 dias.
- Inibidor da bomba de prótons + Metronidazol 500 mg 2x/dia + Amoxicilina 1g 2x/dia ou Tetraciclina 500 mg 4x/dia, durante 14 dias.²⁹

Anexo 3

Ao nível da pesquisa sobre o ómega-3-ácidos gordos eu concluí que os que têm maior importância são o EPA e o Ácido docosa-hexaenóico (DHA). Este é responsável por uma boa função cerebral, enquanto que os dois em conjunto têm uma maior relevância ao nível da proteção cardíaca.³⁰

Para obtermos os efeitos benéficos acima citados é necessário ingerir 250 mg por dia de DHA ou 250 mg por dia de EPA e de DHA.³⁰

Anexo 4

No âmbito da pesquisa sobre o *Psyllium* pode constatar que é utilizado no tratamento da obstipação ou quando se pretende a defecação fácil com fezes moles.³¹

A toma deste suplemento alimentar só deve ser feita a partir dos 6 anos, com a seguinte posologia: crianças entre 6 e 12 anos – 12 g a 25 g por dia, em 3 doses; pessoas com idade superior a 12 anos – 25 g a 40 g por dia, em 3 doses.³¹

A toma deve ser feita com água, leite ou sumo numa quantidade adequada, 1 hora antes ou após tomar outros medicamentos, antes das principais refeições. Nunca deve ser tomado antes de ir para a cama.³¹

Anexo 5

Neste anexo está representado um modelo possível para a Preparação Individual da Medicação, que corresponde ao que utilizei na FF.⁸²



Figura I - Modelo usado para a Preparação Individual da Medicação

Anexo 6

Reação Adversa

Descrição da RAM (de preferência em inglês) *

Edema dos membros inferiores e olhos

Evolução da Reação *

Cura

CrITÉrios de Gravidade

Não grave

Data de Início

30/06/2018

Data de Fim

01/07/2018

Duração da Reação

1

Dia(s)

Causalidade

Provável

Descrição do Tratamento

1 comprimido por dia durante o período sintomático

Medicamento

Medicamento *

Exxiv 90 mg

Lote

Tipo de Autorização

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

Posologia

1 comprimido por dia

Data de Início

30/06/2018

Data de Fim

30/06/2018

Via de Administração

Oral (via)

Dosagem

90 mg

Forma Farmacéutica

Comprimido

Medida Tomada

Suspensão

Indicação Terapêutica

Dor de costas

Doente

Iniciais

Sexo

Masculino

Feminino

Data de Nascimento

DD/MM/AAAA

Idade à Data da RAM

51

Ano(s)

Peso (kg)

58,00

Altura (cm)

152

Notificador

Nome Próprio *

Apelido(s) *

Concelho *

Local de Trabalho *

| | | | | |
|-----------------|----------|----------------------|---------------------|-------|
| Farmácia | Hospital | Local de Venda MNSRM | Centro de Saúde/USF | Outro |
|-----------------|----------|----------------------|---------------------|-------|

Código Postal

Localidade

Qualificação *

Email *

Telefone/Telemóvel

Nº Carteira/Cédula Profissional

Figura 2 - Notificação de uma Reação Adversa a Medicamentos

Anexo 7

Na figura abaixo apresentada temos o gene NOD2/CARD15.⁸³

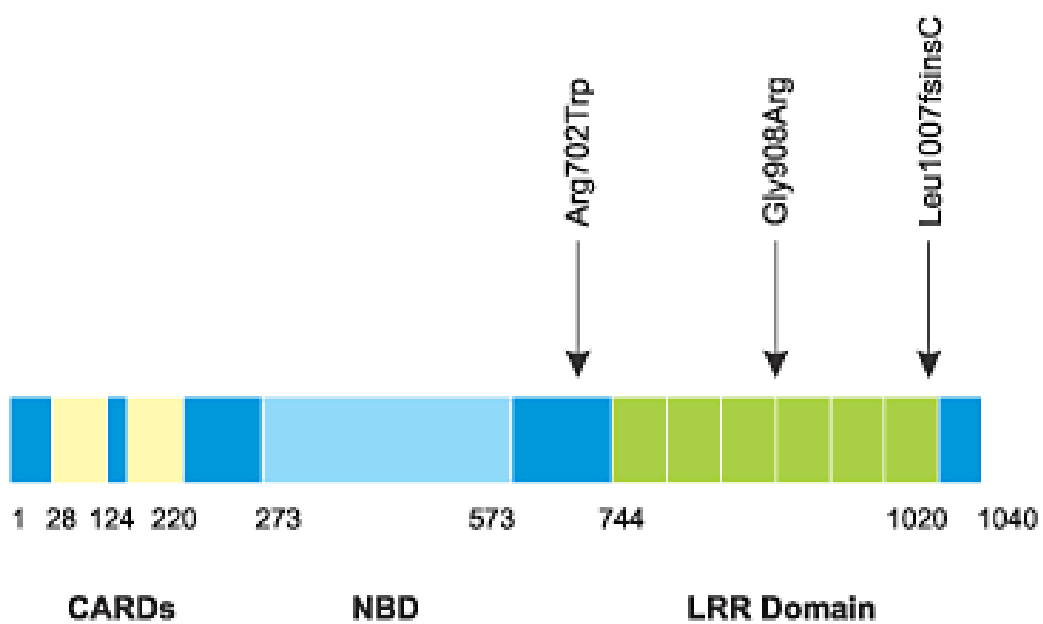


Figura 3 - Gene NOD2/CARD15

Anexo 8

A seguir está apresentada a classificação de Montreal atualmente usada para compreender a gravidade da doença de Crohn.⁷⁸

Idade de diagnóstico (A):

- A1 = igual ou inferior a 16 anos
- A2 = entre os 17 e os 40 anos
- A3 = superior a 40 anos

Localização (L):

- L1 = Íleo terminal
- L2 = Cólon
- L3 = Íleo e cólon
- L4 = Tubo digestivo superior

Modificador: localização no tubo digestivo superior (L4)

- L1+L4 = Íleo terminal e tubo digestivo superior
- L2+L4 = Cólon e tubo digestivo superior
- L3+L4 = Íleo e colon e tubo digestivo superior

Comportamento:

- B1 = Não estenosante e não penetrante
- B2 = Estenosante
- B3 = Penetrante

Modificador: doença perianal (p)

- B1p = Não estenosante e não penetrante e doença perianal
- B2p = Estenosante e doença perianal
- B3p = Penetrante e doença perianal