



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rute Sofia Sargaço Lourenço

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência das fórmulas da TFG no ajuste de dose em doentes com insuficiência renal”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Raul Almeida, Dra. Mariana Alte da Veiga e da Professora Doutora Ana Cristina Cabral, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rute Sofia Sargaço Lourenço

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência das fórmulas da TFG no ajuste de dose em doentes com insuficiência renal”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Raul Almeida, Dra. Mariana Alte da Veiga e da Professora Doutora Ana Cristina Cabral apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Rute Sofia Sargaço Lourenço, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015236573, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência das fórmulas da TFG no ajuste de dose em doentes com insuficiência renal”, apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 3 de setembro de 2020.



(Rute Sofia Sargaço Lourenço)

Agradecimentos

Um agradecimento especial aos meus pais e à minha tia, porque esta foi uma caminhada carregada de alegrias, mas também de choro e sem o seu apoio, incentivo e paciência tudo teria sido muito mais difícil.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todo o conhecimento e por todo o contributo para a minha formação.

À Professora Doutora Ana Cabral, por toda a disponibilidade, dedicação e tempo disponibilizado a esta monografia e esclarecimento de dúvidas.

A toda a equipa da Farmácia Santa Ana pelo apoio, pelos ensinamentos, companheirismo e sobretudo por todos os momentos de amizade.

À Dra. Mariana Alte da Veiga e restante equipa da Garantia de Qualidade da Bluepharma, por todo o auxílio e partilha de conhecimento.

Às amigas que Coimbra me deu, pelas vivências e por mostrarem que a final Coimbra tem um encanto especial.

Às amigas de infância, por esta amizade verdadeira.

Por último, mas não menos importante, à Sónia por toda a paciência com vírgulas e pontuação. E também a esta família de coração.

Este trabalho é para vocês,
Obrigada!

Índice

Parte I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Farmácia Santa Ana	9
3. O Estágio	10
3.1 Planificação do estágio curricular	10
3.1.1 Receção de encomendas e <i>backoffice</i>	10
3.1.2 Atendimento.....	10
3.1.3 Preparação de manipulados.....	11
4. Análise SWOT	12
4.1. Strengths (Pontos Fortes)	12
4.1.1 Localização da Farmácia.....	12
4.1.2 Serviços prestados pela farmácia.....	13
4.1.3 Espírito de equipa.....	14
4.1.4 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e farmácia comunitária... 14	
4.2. Weaknesses (Pontos Fracos)	14
4.2.1 A perspetiva que os utentes têm do estagiário.....	14
4.2.2 A insegurança.....	15
4.2.3 Receitas Materializadas Manuais.....	15
4.2.4 Aconselhamento farmacêutico e marcas.....	15
4.2.5 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e farmácia comunitária..... 16	
4.3. Opportunities (Oportunidades)	16
4.3.1 Sifarma 2000® e do Novo Módulo de Atendimento do Sifarma.....	16
4.3.2 Formação contínua.....	16
4.4 Threats (Ameaças)	17
4.4.1 Concorrência a nível de farmácias e locais de venda de MNSRM e fecho das unidades de saúde.....	17
4.4.2 Auto-medicação e Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).....	17
4.4.3 Medicamentos esgotados e rateados.....	18
5. Considerações Finais	19
Bibliografia	20
Anexos	21
Anexo 1 - Caso 1	21
Anexo 2 - Caso 2	22
Anexo 3 - Ficha de preparação de medicamentos manipulados	23

Parte II: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Abreviaturas	27
1. Introdução	28
2. Bluepharma	28
3. O Estágio	29
3.1 Planificação do Estágio Curricular	29
4. Análise SWOT (Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threats)	29

4.1. Strengths (Pontos Fortes)	30
4.1.1 Departamento Transversal.....	30
4.1.2 Integração nas Auditorias.....	31
4.1.3 Formações Internas.....	32
4.1.4 Kaizen Diário.....	33
4.1.5 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e Indústria Farmacêutica	33
4.2. Weaknesses (Pontos Fracos)	33
4.2.1 Duração do Estágio.....	33
4.2.2 Contacto com Outras Áreas.....	34
4.3. Opportunities (Oportunidades)	34
4.3.1 Nova Perspetiva.....	34
4.3.2 Empresa Internacional e Formação.....	34
4.3.3 Empresa Certificada.....	35
4.4 Threats (Ameaças)	35
4.4.1 Competências Fora da Formação Académica.....	35
4.4.2 Volume de Trabalho.....	35
5. Considerações Finais	36
Bibliografia	37
Anexos	38
Anexo I – FORM de Avaliação de relatórios de auditorias de APIs	38

Parte III: Monografia

Resumo	43
Abstract	44
Lista de Abreviaturas	45
I. Introdução	46
I.1 Insuficiência Renal.....	46
I.2 Cinética dos fármacos.....	49
I.3 Taxa de Filtração Glomerular.....	50
I.3.1 Determinação da taxa de filtração glomerular.....	51
I.4 Diferentes fórmulas para estimar a taxa de filtração glomerular	52
I.4.1 Método analítico para quantificação da Creatinina.....	52
I.4.2 Tabela Resumo.....	54
I.5 Vantagens e desvantagens das fórmulas de cálculo da taxa de filtração glomerular	54
I.5.1 Situação específica da população idosa.....	55
I.5.2 <i>Cockroft e Gault (CG)</i>	55
I.5.3 <i>Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)</i>	55
I.5.4 <i>Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)</i>	56
I.5.5 <i>Berlin Initiative Study (BIS-I)</i>	56
I.5.6 Tabela Resumo.....	57
I.7 Comparação entre as fórmulas	58
I.7.1 Influência da taxa de filtração glomerular.....	58

I.7.2 Influência da idade	58
I.7.3 Influência do sexo.....	58
I.7.4 Influência do peso corporal e Índice de Massa Corporal (IMC)	58
I.7.5 Influência de comorbilidades	58
Objetivos	59
Metodologia	60
Resultados	61
Discussão e conclusões	66
O papel do farmacêutico	67
Bibliografia	68
Anexos	90

Índice de Figuras

Figura 1: Classificação proposta para a lesão renal aguda - critérios de RIFLE (Kellum <i>et al.</i> , 2012)	47
Figura 2: Classificação proposta para a lesão renal aguda – classificação AKIN (Kellum <i>et al.</i> , 2012)	47
Figura 3: Classificação do risco de progressão da DRC – KDIGO (Milik e Hryniewicz, 2014)	49
Figura 4: Número de doentes em cada estadiamento da DRC de acordo com a fórmula utilizada.....	62
Figura 5: Ajustes de doses usando as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.....	65

Índice de Tabelas

Tabela 1: Estadiamento da DRC em função da TFG	48
Tabela 2: Fórmulas para estimar a TFG	54
Tabela 3: Vantagens e desvantagens das várias fórmulas usadas para estimar a TFG	57
Tabela 4: Doentes no estadio G1 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.....	61
Tabela 5: Doentes no estadio G2 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.....	61
Tabela 6: Doentes no estadio G3a de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI...	61
Tabela 7: Doentes no estadio G3b de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI...	61
Tabela 8: Doentes no estadio G4 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.....	62
Tabela 9: Doentes no estadio G5 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.....	62
Tabela 10: Comparação entre o número de doentes a utilizar cada princípio ativo e o número de doentes com ajuste de doses diferentes.....	63

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Abreviaturas

COE	Contracepção oral de emergência
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVP	Preço de venda ao público
SOWT	<i>Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threats</i>
USF	Unidade de Saúde Familiar

I. Introdução

A profissão de farmacêutico, já é bem antiga, existe em Portugal desde 1449. O farmacêutico é considerado o especialista do medicamento, estando por isso presente nas várias fases do seu circuito, sendo a Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e Indústria Farmacêutica as áreas mais clássicas onde os farmacêuticos exercem a sua atividade.

Atualmente, o alcance geográfico das farmácias comunitárias aliado aos conhecimentos dos seus profissionais permite assegurar a “acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos”. Para além disto, o papel do farmacêutico é também determinante para a promoção do uso racional do medicamento, gestão da terapêutica, prevenção de doença, promoção de estilos de vida saudáveis e identificar pessoas em risco [1].

O presente relatório foi realizado no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular, do 5º ano do Mestrado Integrado de Ciência Farmacêuticas (MICF) da Universidade de Coimbra. A realização do estágio curricular é uma mais-valia, para colocar em prática os conhecimentos adquiridos, para contactar com a realidade da profissão, mas sobretudo para consolidar e adquirir mais conhecimentos.

O estágio curricular em farmácia comunitária culminou no presente relatório, no qual é realizada uma avaliação retrospectiva, recorrendo a uma análise SWOT (*Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threats*).

2. Farmácia Santa Ana

A Farmácia Santa Ana encontra-se situada na localidade de Santana, freguesia de Ferreira-a-Nova, concelho da Figueira da Foz. A farmácia apresenta clientes de várias faixas etárias, destacando-se a população mais idosa. O objetivo não é apenas a cedência de medicamentos, mas também a transmissão de informação de forma a conciliar as necessidades e expectativas do utente com a promoção do uso racional dos medicamentos. De forma a contribuir e promover os cuidados primários de saúde pública, a farmácia dispõe de uma panóplia de serviços, tais como: medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, permitindo o despiste de alguns problemas de saúde; acompanhamento nutricional, de forma a promover uma melhor qualidade de vida; farmácia domiciliária a pensar nos utentes que, por qualquer motivo, não se conseguem deslocar com facilidade à farmácia; preparação individualizada da medicação (PIM), para utentes sem capacidade de gerir a sua medicação. Estes serviços de proximidade permitem à farmácia chegar mais perto dos seus utentes, sobretudo da população mais idosa, que encara a equipa como um “ombro amigo”. Para chegar também à população mais jovem, esta farmácia tem a loja *online*.

A farmácia Santa Ana é composta por uma equipa de três farmacêuticos, uma técnica de farmácia, dois ajudantes técnicos e duas auxiliares, que em conjunto prestam todos os serviços já mencionados.

3. O Estágio

3.1 Planificação do estágio curricular

3.1.1 Receção de encomendas e *backoffice*

O meu estágio foi realizado de forma a ter uma integração gradual nas várias atividades da farmácia comunitária, para maximizar a minha aprendizagem e não obter toda a informação no mesmo dia.

O estágio começou pela realização de tarefas de *backoffice*. Iniciou-se com a receção das encomendas, isto é, dar entrada dos produtos, sendo que, neste processo, é necessário verificar a quantidade encomendada e a recebida, o prazo de validade, o preço de venda à farmácia, marcar os produtos de acordo com a margem permitida e, de seguida, o armazenamento da mesma. Os medicamentos são arrumados de forma a que haja uma correta gestão dos prazos de validade. Para isto, a farmácia dispõe de uma organização muito intuitiva, de forma a facilitar o acesso aos medicamentos. A segunda tarefa do meu estágio passou por conhecer e aprender a fazer uma encomenda, tendo em atenção os vários fornecedores, as diferentes condições comerciais oferecidas por cada um, sem perder de vista a rotatividade dos produtos. Também me foi explicada a gestão de *stocks*, que é realizada com base nas características dos produtos, esgotados e rateados, mas analisando também a saída do produto (nomeadamente os produtos sazonais). Posteriormente, realizei a gestão das validades e a devolução dos produtos com prazo de validade a expirar. Aprendi também a regularizar notas de crédito e devoluções.

Estas tarefas iniciais foram um ponto forte no mesmo estágio, pois foram fundamentais para me ambientar e familiarizar com a organização da farmácia, mas também com os princípios ativos e respetivas marcas comerciais, assim como com os restantes produtos de venda na farmácia (ortopedia, puericultura).

3.1.2 Atendimento

Na farmácia comunitária o atendimento ao público é sem dúvida a tarefa de maior relevância e de responsabilidade acrescida, pois é necessário o profissional de saúde ter os conhecimentos e ser capaz de os aplicar tendo em conta todo o contexto clínico do utente,

visando sempre satisfazer as suas necessidades sem colocar em risco o utente e esclarecer as eventuais dúvidas.

Antes de iniciar esta atividade, foram-me facultadas as bases teóricas sobre o funcionamento do Sifarma 2000[®]. Primeiramente fui assistindo aos vários atendimentos realizados pelos membros da equipa técnica, depois comecei a realizar atendimentos sob supervisão e acompanhamento. Esta evolução, permitiu que fosse ganhando confiança, interiorizando algumas técnicas de comunicação e transmissão da informação ao utente, mas também assimilar o funcionamento do Sifarma 2000[®] e a familiarização com o Sifarma Módulo de Atendimento (sistema que já se encontra nesta farmácia). Também no atendimento contactei tanto com receitas desmaterializadas eletrónicas, como receitas materializadas manuais e também eletrónicas, passando por isso a compreender e a introduzir os regimes de comparticipação adequados e a verificar a conformidade das receitas manuais.

Esta foi sem dúvida a fase do estágio mais desafiante tanto a nível interpessoal como a nível de conhecimento científico, constituindo um ponto forte para o meu percurso, porque permitiu o contacto com atendimentos diversificados (Anexos 1 e 2).

3.1.3 Preparação de manipulados

De acordo com o Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril, os medicamentos manipulados podem apresentar 2 denominações: Fórmulas Magistrais quando são preparados segundo uma receita médica para um utente específico ou Preparados Oficiais quando preparados seguindo compêndios como a Farmacopeia ou Formulários. É uma tarefa de elevada responsabilidade para o farmacêutico, porque cabe a este assegurar as boas práticas de preparação e a segurança do manipulado [2].

Aquando da preparação de manipulados é necessário realizar o preenchimento da ficha do preparado, realizar o cálculo do preço de venda ao público (PVP), a rotulagem e o arquivo deve ser realizado junto a uma cópia da receita médica. O cálculo do PVP tem de ter em conta o valor dos honorários da preparação, o preço das matérias-primas e do material de embalagem. No rótulo deve indicar-se nome do utente, nome do prescriptor, posologia, condições de conservação e prazo de validade.

A preparação de manipulados não é uma prática diária, mas ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar alguns manipulados e algumas preparações extemporâneas, principalmente antibióticos de uso pediátrico o que contribui para aperfeiçoar a prática e entrar em contacto com diferentes preparações, mas também passar a dominar as fórmulas de cálculo do PVP (Anexo 3).

4. Análise SWOT

A sigla SWOT vem do inglês e significa *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). Esta análise permite-me identificar os fatores internos que contribuíram para a minha aprendizagem, ou seja, os fatores positivos que são designadas de *Strengths* (Pontos Fortes) e os fatores internos que se mostraram um obstáculo ou prejudicaram o meu desempenho, são estes as *Weaknesses* (Pontos Fracos). Esta ferramenta permite também identificar os fatores externos positivos, isto é, os que contribuem para o meu potencial crescimento a nível profissional, as *Opportunities* (Oportunidades) e os fatores externos negativos, aqueles que podem comprometer o meu crescimento, são por isso designados de *Threats* (Ameaças).

Tabela I: Análise SWOT

<i>Strengths</i> (Pontos Fortes)	<i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos)
*Localização da Farmácia	*A perspetiva que os utentes têm do estagiário
*Serviços prestados pela farmácia	*A insegurança
*PIM	*Receitas Materializadas Manuais
*Farmácia Abem Dignidade	*Aconselhamento farmacêutico e marcas
*Espírito de equipa	

<i>Opportunities</i> (Oportunidades)	<i>Threats</i> (Ameaças)
*Sifarma 2000® e do Novo Módulo de Atendimento do Sifarma	*Concorrência a nível de farmácias e locais de venda de MNSRM e fecho das unidades de saúde
*Formação contínua	*Auto-medicação e MSRM
	*Medicamentos esgotados e rateados

4.1. *Strengths* (Pontos Fortes)

4.1.1 Localização da Farmácia

A farmácia Santa Ana tem uma localização privilegiada a cerca de 400 metros da Extensão de Saúde Santana e com a vantagem de ter um parque de estacionamento para maior comodidade dos utentes. Reúne assim um conjunto de fatores que contribuem para a fidelização dos utentes. Devido à grande afluência e diferentes faixas etárias nesta farmácia, foi-me possível realizar bastantes e diversificados atendimentos e adequar o discurso ao utente presente.

4.1.2 Serviços prestados pela farmácia

Tal como mencionado anteriormente, esta farmácia oferece uma multiplicidade de serviços de cuidados primários à população, tais como: medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente medição da glicémia, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glicada, tensão arterial.

Estes serviços são prestados diariamente e para a sua correta realização, a farmácia conta com um gabinete privado e totalmente equipado, desta forma é possível a monitorização destes parâmetros e como normalmente são utentes habituais o farmacêutico perante o seu perfil também realiza um aconselhamento e, se necessário, encaminha o utente para uma consulta médica.

É importante referir que os serviços prestados por esta farmácia são serviços de proximidade direcionados para as necessidades dos utentes e orientados para uma maior integração da Farmácia como elo essencial no sistema nacional de saúde.

É sem dúvida um ponto forte para o meu estágio, uma vez que permitiu realizar os procedimentos e um enriquecimento profissional, ganhando capacidade para interpretar os diferentes resultados, de acordo com o perfil do utente.

4.1.2.1 Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Ainda sobre a prestação de serviços é fundamental referir o PIM, um serviço relativamente recente, que permite diferenciar esta farmácia das vizinhas e que apresenta uma utilidade inquestionável para os utentes polimedicados com dificuldade em fazer a correta gestão da sua medicação.

Este serviço, permite a gestão da medicação, permitindo a toma do medicamento certo, no dia certo e à hora certa. Traduz-se numa maior adesão à terapêutica, efetividade e segurança. Consiste em retirar os medicamentos do acondicionamento primário e colocar em blisters dispensadores organizados em 28 alvéolos, 4 por dia (pequeno-almoço, almoço, jantar e deitar) apresentando pictogramas que facilitam a leitura [3,4].

É também um ponto forte para o meu estágio pois permitiu criar uma certa empatia com os utentes. Este serviço tem mostrado resultados, não só pelo conceito em si, mas também pelo acompanhamento que é realizado pelo farmacêutico a estes utentes.

4.1.2.2 Farmácia Abem Dignidade

Este programa permite às pessoas com dificuldades económicas conseguirem comprar os medicamentos comparticipados que lhes são prescritos, apresentando o seu cartão na sua farmácia. Também é possível realizar um donativo, que será canalizado para a compra destes

medicamentos [5]. No fundo, é também um apoio social, uma vertente intrínseca à profissão do farmacêutico e uma forma de permitir que todos os utentes tenham acesso de forma digna aos seus medicamentos, sendo por isso um ponto forte não só para a farmácia, como também para o utente e para o meu estágio, porque me permite conhecer e contactar com estes programas de apoio a carenciados.

4.1.3 Espírito de equipa

A farmácia Santa Ana apresenta uma equipa que contribui e muito para o êxito da farmácia, pois é uma equipa jovem, motivada, focada, coesa e que trabalha em conjunto em prol de satisfazer as necessidades dos utentes, toda a equipa técnica é empenhada e competente. Para além disso, existe, um bom ambiente e cooperação entre todos. O cuidado e a amabilidade foram as palavras de ordem para com o estagiário, o que me permitiu sentir integrada desde o primeiro dia e não ter vergonha de perguntar, pedir ajuda e, assim, aprender.

4.1.4 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e farmácia comunitária

Ao longo do estágio, os conhecimentos adquiridos no MICF foram fundamentais para o desempenho da atividade, que melhor caracteriza a farmácia comunitária, por outras palavras, o atendimento ao balcão. De uma forma geral, com maior ou menor contributo, todas as unidades curriculares ofereceram conhecimentos fundamentais para a prestação desta atividade com qualidade.

4.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

4.2.1 A perspetiva que os utentes têm do estagiário

Tal como esperado, num meio tão pequeno e onde os utentes são fidelizados e habituais, verificou-se alguma insegurança por parte dos utentes nos estagiários, preferindo o atendimento por um dos profissionais mais experientes e mais antigos da farmácia, sobretudo quando se tratava de um atendimento mais à base de aconselhamento. Este fator dificultou não só a realização de alguns atendimentos, mas também a aprendizagem, pois só contactando com as várias situações se consegue ganhar algum tato e sensatez.

4.2.2 A insegurança

Verifica-se que ao longo do MICF, as unidades curriculares têm sobretudo ênfase nos conteúdos teóricos e o estágio curricular é no fundo o primeiro contacto com o mundo profissional. Desta forma, senti alguma insegurança e a sensação de que, algumas vezes, a mensagem não estava a ser bem-recebida por parte do utente, deixando-me por isso numa situação de constrangimento.

4.2.3 Receitas Materializadas Manuais

Atualmente a prescrição de medicamentos por via destas receitas, só pode ser realizada em situações excecionais, pelo que se encontram em desuso e são pouco frequentes na farmácia. A acrescentar, estas receitas necessitam de uma verificação, porque têm de cumprir algumas especificidades para que os produtos prescritos sejam comparticipados pelo estado. É obrigatório que o prescriptor indique o motivo de exceção (falência informática, inadaptação do prescriptor confirmada e validada, prescrição no domicílio ou até 40 receitas por mês), a vinheta identificativa do prescriptor, a vinheta do local de prescrição (quando em unidades do SNS), que deve ser de cor verde, quando se trata de pensionista abrangido pelo regime especial, número da receita, identificação do doente (nome e número de utente e regime especial de comparticipação), identificação dos medicamentos (máximo de 4 medicamentos diferentes, 4 embalagens, 2 embalagens por medicamentos com exceção das formas unitárias), assinatura do médico, data da prescrição e prazo de validade. Estas receitas também não podem estar rasuradas, nem apresentar caligrafias ou cores diferentes [6].

Toda a verificação tem de ser realizada, logo requer mais tempo e constitui alguma dificuldade. Para além disso, o facto de ser escrito manualmente pelo prescriptor e a complexidade das diferentes caligrafias podem conduzir a erros, contribuindo, por isso, para a insegurança no atendimento.

4.2.4 Aconselhamento farmacêutico e marcas

Como já referido, o atendimento é a atividade major. O que se verifica é que nos problemas de saúde ligeiros ou moderados, a maioria dos utentes opta por recorrer à farmácia para receber aconselhamento e tentar evitar a ida ao médico. Nestas situações, a farmácia é o primeiro local onde o utente se dirige e verifica-se uma exigência acrescida, pelo que foi necessário rever alguns conteúdos lecionados, nomeadamente nas situações mais frequentes (constipação, tosse, obstipação). Contudo, também ao balcão os utentes procuram muitos produtos pela marca comercial e, nalguns casos, com a agravante de não pronunciarem estes

nomes corretamente, ou descrevendo apenas a embalagem ou a cor do produto, nestas circunstâncias verificou-se alguma dificuldade de resposta e também algum nervosismo, o que foi sendo ultrapassado ao longo do estágio graças ao acompanhamento, apoio que senti por parte de todos os membros da equipa.

4.2.5 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e farmácia comunitária

Tal como referido anteriormente, o MICF apresenta um plano de estudos bastante completo. No entanto, esta farmácia encontra-se numa localidade muito ligada à agricultura e pastorícia, desta forma faz grandes investimentos nos medicamentos de uso veterinário até porque estes são bastante solicitados ao balcão, o que requer um conhecimento vasto e amplo nesta área. Inicialmente não me sentia muito à vontade com o aconselhamento de medicamentos e produtos de uso veterinário, mas a realização deste estágio permitiu consolidar conhecimentos nesta área.

4.3. *Opportunities* (Oportunidades)

4.3.1 Sifarma 2000[®] e do Novo Módulo de Atendimento do Sifarma

Verifica-se que 90% das farmácias comunitárias em Portugal usam o Sifarma[®] quer como ferramenta de gestão, quer como ferramenta de atendimento [7]. A farmácia Santa Ana conta também com o projeto piloto do novo módulo de atendimento do Sifarma[®], que promete maior rapidez e é muito mais intuitivo e que, em breve, será alargado a todas as farmácias. O facto de ter realizado atendimentos nos dois sistemas, permitiu uma familiarização e exploração de ambos e constitui uma mais-valia para o meu futuro, uma vez que este é o formato utilizado pela maioria das farmácias.

4.3.2 Formação contínua

Todos os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF foram aplicados e colocados em prática, o que reflete a importância de todas as unidades curriculares. Mas é também necessário salientar que ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações teóricas, o que se revelou de elevada magnitude, nuns casos para preencher algumas lacunas, como a formação sobre meias de compressão e ortóteses ou simplesmente para rever alguns conteúdos, como foi o caso da formação sobre inflamação e de champôs de tratamento. Para além disto, verifica-se uma aprendizagem contínua, porque muitas vezes deparava-me com

casos ao balcão para os quais não encontrava resposta ou pensava em situações clínicas que se podiam confundir e a partilha de conhecimentos por parte da restante equipa permitiu também enriquecer-me (Anexos).

Também realço a participação em rastreios, porque permitiram o contacto próximo à população de forma a facilitar a minha interação com o público e ficar alerta para a interpretação de resultados de parâmetros bioquímicos alterados.

4.4 Threats (Ameaças)

4.4.1 Concorrência a nível de farmácias e locais de venda de MNSRM e fecho das unidades de saúde

A farmácia Santa Ana apresenta algumas farmácias e posto farmacêutico móvel na sua vizinhança, o que constitui uma ameaça, uma vez que vendem produtos em comum. Contudo o risco de fecho das unidades de saúde de Maiorca e Santana com a consequente centralização na Unidade de Saúde Familiar (USF) de Alhadas pode levar a que estes utentes passem a frequentar a farmácia existente nessa mesma localidade, mas é aqui que a farmácia Santa Ana se pode destacar, mantendo os valores que tanto a caracterizam: o excelente aconselhamento, o apoio domiciliário e outros serviços de proximidade, o horário de funcionamento alargado, o parque de estacionamento e também a correta gestão de *stocks*. São fatores que colocam a farmácia numa boa posição, marcando a diferença em relação a outras.

Em relação aos locais de venda de Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), não podemos falar em concorrência direta, mas é importante refletir que nestes locais a dispensa destes produtos é realizada muitas vezes sem o aconselhamento devido, e apesar de não ser necessário receita médica, é fundamental que a venda destes produtos seja feita de forma responsável e por profissionais do medicamento, pois estes detêm conhecimentos adequados para verificar a possibilidade de interações com a toma concomitante de medicamentos. Novamente o aconselhamento realizado por parte dos farmacêuticos será sempre uma mais-valia.

Em suma, esta ameaça deve ser entendida como uma forma de marcar posição, ou seja, diferenciando-se no aconselhamento.

4.4.2 Auto-medicação e Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Atualmente verifica-se um aumento da prevalência da auto-medicação, sobretudo porque a população está cada vez mais preocupada com a sua saúde e bem-estar, mas também cada vez mais informada. Neste sentido, a ida à farmácia para solicitar medicamentos sem a receita

médica é uma realidade constante. Estas situações não estão ao alcance do farmacêutico e a dispensa não pode ser realizada, pois é necessária uma avaliação médica, pois verifica-se que a resistência a antibióticos é uma realidade atual, nomeadamente devido à sua utilização inadequada, nenhum medicamento sujeito a receita médica (MSRM) pode ser recomendado sem uma avaliação do perfil clínico completo do doente, pois podem acarretar efeitos adversos ou até estarem contraindicados em determinadas patologias. A decisão de não ceder pode não ser bem aceite pelo utente, mas é a decisão mais adequada quer por questões éticas, quer por questões legais. Nestas situações torna-se fundamental explicar os motivos e garantir a segurança do utente.

4.4.3 Medicamentos esgotados e rateados

Esgotado e rateado, foram denominações constantemente utilizadas ao longo do meu estágio. As causas para estas situações são variadas, mas podemos salientar as exportações paralelas e também as quebras na produção por falta de princípios ativos. Os medicamentos rateados são aqueles cuja acessibilidade é reduzida, relativamente aos esgotados a preocupação é maior, principalmente quando não existem alternativas, isto é, quando não existem genéricos ou medicamentos do mesmo grupo homogéneo. Desta forma, não é possível satisfazer as necessidades dos utentes, que muitas vezes não compreendem e consideram ser um desmazelo e falta de empenho por parte daquela farmácia e chegam até a pensar que tudo isto tem como objetivo a venda apenas dos medicamentos mais rentáveis para as farmácias. São situações que dificultam o atendimento ao balcão, sendo por isso considerado uma ameaça. Face a este paradigma a farmácia Santa Ana cria lista destes medicamentos e liga diariamente para os vários armazenistas de forma a obter algumas embalagens. Ao aliar esta estratégia com a excelente gestão de *stocks*, esta farmácia consegue assegurar a dispensa da maior parte destes medicamentos.

5. Considerações Finais

Concluído o meu estágio em farmácia comunitária, verifico que a realização do mesmo é fundamental para fazer a ligação entre os conteúdos teóricos aprendidos ao longo do curso e a prática, mas também para continuar o meu processo de aprendizagem.

Considero que a escolha da Farmácia Santa Ana foi a mais acertada, pois tive a oportunidade de ter um estágio completo, contactando um pouco com todas as atividades realizadas em farmácia comunitária, mas tendo também a vantagem de participar em rastreios realizados à população e em ações de promoção de saúde (nomeadamente sessões adequadas a puericultura e dermatologia). Desta forma, consegui um progresso e enriquecimento a nível profissional, mas também humano. Realço ainda, a excelente equipa que se mostrou sempre disponível para me ajudar e permitiu que me sentisse integrada desde o primeiro dia.

Do mesmo modo, este estágio também me fez perceber que a população vê o farmacêutico, como uma profissão indispensável e especializada no medicamento que, para além da dispensa, se preocupa com a maximização dos resultados em saúde.

É sem dúvida gratificante sentir que a nossa profissão é valorizada.

Bibliografia

- [1] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 15 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- [2] INFARMED, I.P. - **Medicamentos Manipulados**. [Acedido a 15 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
- [3] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. N° 00-NGE-:2018) 1–18.
- [4] MIRANDA, I.; COSTA, F. A. D.; - **Willingness To Pay (Vontade Para Pagar) Por Um Serviço De Preparação**. Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 6:(2014) 151–160.
- [5] ABEM: DA SAÚDE PARA TODOS - **Como Funciona**. [Acedido a 15 fevereiro 2020]. Disponível em: <https://abem.dignitude.org/como-funcional/>
- [6] ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. 3. (2014) 1–23.
- [7] GLINTT - **Sifarma**. [Acedido a 15 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-quefazemos/ofertas/PhysicalDesignAutomation/GestaoeOperacao/Paginas/Sifarma.aspx>

Anexos

Anexo I- Caso I

Uma rapariga com cerca de 25 anos deslocou-se à farmácia e solicitou a pílula do dia seguinte. Coloquei algumas questões, tais como: se tinha sido uma relação sexual não protegida ou falha do contraceptivo, há quanto tempo se tinha realizado a relação sexual e se a tomava contraceção oral. A utente referiu que o preservativo se tinha rompido, que não usava nenhuma pílula e que a relação sexual tinha ocorrido há cerca de 24h. Posteriormente, questionei sobre qual a fase do ciclo menstrual, o que não soube dizer e a possibilidade de algum problema de saúde, para o qual obtive uma resposta negativa. Perguntei também se já tinha tomado contraceção oral de emergência (COE) durante este ciclo menstrual, o que não se tinha verificado.

No seguimento de todas estas questões, cedi uma pílula do dia seguinte (levonorgestrel) face à sua eficácia até 72h após a relação sexual, explicando que a eficácia da mesma depende da fase do ciclo menstrual e da precocidade da toma, recomendando a toma o mais rápido possível. Informei sobre a possibilidade de efeitos adversos, tais como náuseas, cefaleias, dor abdominal, alteração do ciclo menstrual, vômitos e recomendei também que, no caso de surgirem vômitos nas três horas que seguem à toma, deverá ser tomado imediatamente outro comprimido. Expliquei que atua bloqueando a ovulação na fase pré-ovulatória e que não está provado que seja 100% eficaz. Referi ainda que a COE é um método ocasional e que, em caso algum, deve substituir um método contraceptivo regular.

Anexo 2 - Caso 2

Uma senhora dirige-se à farmácia a solicitar alguma coisa que ajudasse o seu filho de 28 anos, que se encontrava numa situação de diarreia. A utente mencionou a necessidade de o filho ter de ir trabalhar com algum conforto.

Iniciei o atendimento colocando algumas questões de modo a saber há quanto tempo apresentava estes sintomas, se tinha realizado alguma viagem recentemente, se tinha febre ou flatulência.

Uma vez que tinha tido início no dia anterior e que não tinha sido realizada nenhuma viagem, nem tinha febre, nem flatulência, expliquei que, normalmente, a diarreia é autolimitada e de origem viral, sendo que a maioria dos utentes resolve a infeção num curto espaço de tempo, sem complicações graves. No entanto, quando apresenta febre, é necessário recorrer à consulta médica, dado que pode ser de origem bacteriana e pode ser necessário a toma de antibiótico.

Como o senhor tinha de ir trabalhar, a primeira opção foi o Imodium Rapid (loperamida), uma vez que proporciona um alívio rápido e eficaz, com a vantagem de se dissolver rapidamente na língua, não sendo necessário tomar com água. Recomendei a toma inicial de 2 comprimidos, seguida de 1 comprimido após cada dejeção diarreica, sendo que a dose máxima é de 8 comprimidos por dia.

Aconselhei também o Biofast, um complexo equilibrado de Probióticos, Prebióticos e Vitaminas do Complexo B, que permite o reequilíbrio da microflora bacteriana intestinal, para tomar ao almoço, durante 8 dias.

Recomendei a toma de Dioralyte[®], constituído por glicose e sais, que permite corrigir a perda de líquidos e eletrólitos, evitando a desidratação.

Como medidas não farmacológicas, sugeri a ingestão de muitos líquidos para garantir a hidratação e evitar produtos lácteos e alimentos gordurosos, fritos ou muito condimentados. Para finalizar, recomendei a necessidade de ir ao médico, caso não se verificasse remissão dos sintomas após 2 dias.

Anexo 3 - Ficha de preparação de medicamentos manipulados

	Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados	Data: 10/01/2020 Página 1 de 2
---	--	-----------------------------------

Medicamento: Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)
 Teor em substância(s) activa(s): 100 mL contém 1 g de Trimetoprim
 Forma farmacêutica: Suspensão Oral
 Data de preparação: 10/01/2020
 Número de lote: 2/20

Matérias-Primas	Lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade Para 100g (ml ou unid.)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Trimetoprim			FP VIII	1 g	1 g	1 g	<i>R</i>	<i>Elva</i> 10/1/20
Solução Aquosa de essência de banana a 10% (m/V)			FP VIII	1 mL	1 mL	1 mL	<i>R</i>	<i>Elva</i> 10/1/20
Xarope Simples			FP VIII	qbp 100 mL	99 mL	99 mL	<i>R</i>	<i>Elva</i> 10/1/20

Preparação

Preparação	Operador
1. Preparação de 10 mL de solução aquosa de essência de banana a 10 % (m/V)	<i>R</i>
1.1. Pesar a essência de banana e transferir para a proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada	<i>R</i>
1.2 Adicionar cerca de 5 mL de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspeto homogéneo.	<i>R</i>
1.3 Completar o volume com água purificada.	<i>R</i>
1.4 Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspeto homogéneo.	<i>R</i>
2. Pesar o trimetoprim e transferir para almofariz de porcelana.	<i>R</i>
3. Adicionar, aos poucos, cerca de 70 mL de Xarope Simples e misturar.	<i>R</i>
4. Transferir a suspensão para a proveta rolhada.	<i>R</i>
5. Lavar o almofariz com xarope e juntar à proveta.	<i>R</i>
6. Adicionar a solução aquosa de essência de banana a 10 % (m/V) preparada em 1.	<i>R</i>
7. Completar o volume com xarope.	<i>R</i>
8. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspeto homogéneo.	<i>R</i>

Embalagem

Tipo	Material	Capacidade	Lote	Origem	Operador
Frasco de vidro âmbar		150 mL			<i>R</i>

Prazo de utilização e condições de conservação:

Condições de conservação: T 2 a 8 °C; conservar no frigorífico no frasco bem fechado
Prazo de utilização: 2 meses

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Operador
Cor	Suspensão incolor	Conforme	<i>R</i>
Odor	Suspensão com cheiro característico a banana	Conforme	<i>R</i>
Aspeto	Suspensão homogéneo com aspeto	Conforme	<i>R</i>
pH	Entre 7 e 8	Conforme	<i>R</i>

Aprovado jeitado Supervisor: *Elva* 10/01/2020

	Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados	Data: 10/01/2020
		Página 2 de 2

Utente	Nome: _____	Telefone: _____
	Morada: _____	

Prescritor	Nome: _____	Telefone: _____
	Morada: _____	

Anotações	_____
------------------	-------

Cálculo do preço de venda

Matérias Primas								
Preço Custo (s/IVA)	Trimetoprim	Essência de banana	xarope simples					
Custo	13,44	9,13	7,59		0,00		0,00	0,00
Quantidade	100,00	100,00	250,00		0,00		0,00	0,00
Preço Custo Unitário (s/IVA)	0,134	0,091	0,03		#DIV/0!		#DIV/0!	#DIV/0!
Quantidade	1,00	1,00	99,00		0,00		0,00	0,00
Custo da Quantidade Necessária	0,13	0,09	3,01		#DIV/0!		#DIV/0!	#DIV/0!
Factor Multiplicativo								
Total Matéria Prima	Kg	1,3	0,17	0,12	3,91	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	Hg	1,6	0,22	0,15	4,81	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	Dg	1,9	0,26	0,17	5,71	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	g	2,2	0,30	0,20	6,61	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	dg	2,5	0,34	0,23	6,69	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
	mg	2,8	0,38	0,26	6,77	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

Honorários de Manipulação – Factor1 – 5,03							
Valor F	5,03	Quant// Base	Honorários 1	Quant// Extra	Factor2	Honorários 2	Total Honorários
Pomadas, Geles, Pomadas de incorporação de subst activas em sist pré-preparados industrial/		até 100g	15,09	0,000	0,010	0,000	15,09
Pastas			22,635	0,000	0,010	0,000	22,64
Crems			45,27	0,000	0,015	0,000	45,27
Soluções Liq de incorporação de subst activas em sist pré-preparados industrial/		até 100g/100ml	15,09	0,000	0,005	0,000	15,09
Xaropes			45,27	0,000	0,005	0,000	45,27
Suspensões			22,635	0,000	0,007	0,000	22,64
Emulsões			45,27	0,000	0,013	0,000	45,27

Matérias Primas	
Preço Custo (s/IVA)	0,66
Quantidade	1
Factor	1,2
Total	0,792

PVP do Manipulado		
Matérias Primas	6,21	Sub total
Honorários de Manipulação	15,09	22,089256
Factor	0,79	
Factor	1,30	
Total Manipulado IVA 6%	30,44	

Depositos Auxiliares de Administração	
Dispositivo	
Quantidade	0,00
Preço	0,00

Total Manipulado	IVA 6%		
	30,44 €		



Diretora Técnica
M^a Inácia Chaves T Grilo
Rua José Inácio Castelo Branco N°70
3090-803 Santana
233920306

Utente: [REDACTED]

Médico: [REDACTED]

Composição: 100 mL Xarope Simples
contêm 1g de Trimetoprim

Teor em substância ativa: 1%
Trimetoprim

Posologia: 0.2 mL/kg/dia

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

Via de Administração: oral

Lote: 2/20 **Quantidade:** 100 mL

Data de Preparação: 10-01-2020

Prazo de utilização: 2 meses

Condições de Conservação: T 2 a 8 °C frasco
bem fechado no frigorífico

PVP: 30.44 €

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Abreviaturas

AI	Auditoria Interna
APIs	<i>Active Pharmaceutical Ingredients</i>
ARM	Assuntos Regulamentares do Medicamento
CAPA Plan	Plano de Ações Corretivas e Preventivas
FORM	Formulário
FSI	<i>Flash Self-Inspection</i>
GQC	Gestão e Garantia da Qualidade
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
I&D	Investigação e Desenvolvimento
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
QA	<i>Quality Assurance</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
SST	Saúde e Segurança no Trabalho
SOWT	<i>Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threats</i>

I. Introdução

Foi no decorrer do século XX que em Portugal se assistiu ao desenvolvimento da indústria farmacêutica. O crescimento da Indústria Farmacêutica potenciou o aparecimento de novos medicamentos, o aumento da esperança média de vida e inúmeros proveitos em saúde. A Indústria Farmacêutica é responsável pelo desenvolvimento de fármacos, o que envolve várias etapas que vão desde a investigação até à produção, sendo que o farmacêutico pode atuar nos vários campos [1,2].

Tendo em conta que a Universidade de Coimbra oferece a oportunidade de realização de estágios curriculares nas várias saídas profissionais, nomeadamente na Indústria Farmacêutica, decidi realizar o meu estágio não só em Farmácia Comunitária, mas também em Indústria Farmacêutica, de forma a ter contacto com esta especialidade, aprofundar os conhecimentos adquiridos no Mestrado Integrado de Ciência Farmacêuticas (MICF) e passar a ter uma noção da realidade desta saída profissional. No seguimento de uma candidatura e entrevista fui integrada na Bluepharma, no departamento da Garantia de Qualidade (*Quality Assurance - QA*), mais especificamente na parte das Auditorias sob orientação da Diretora Técnica/*Qualified Person* Dra. Ana Filipa Lemos e tutela da Dra. Mariana Alte da Veiga.

Neste sentido foi elaborado o presente relatório, que foi realizado no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular, do 5º ano do MICF. Considero a realização deste estágio uma mais-valia que permitiu abrir os meus horizontes no que toca a esta área.

O estágio em Indústria Farmacêutica culminou no presente relatório, no qual é realizada uma avaliação retrospectiva recorrendo a uma análise SWOT.

2. Bluepharma

A Bluepharma, é uma indústria farmacêutica com uma atividade que vai desde a Investigação e Desenvolvimento (I&D) até à comercialização de medicamentos. Está sediada em Coimbra, mas marca presença a nível internacional. Atualmente conta com cerca de 700 colaboradores e caracteriza-se sobretudo pela exportação da sua produção para mais de 40 países [3].

Verifica-se que o seu objetivo é a I&D de medicamento de valor acrescentado, mas também aposta na máxima qualidade dos medicamentos a preços competitivos.

Esta empresa está centrada na qualidade, e por isso conta com a implementação de um sistema de Gestão Integrado de Qualidade (NP EN ISO 9001), Ambiente (NP EN ISO 14001 e Regulamento EMAS), Segurança e Saúde no Trabalho (OHSAS 18001/NP EN ISSO 45001), Investigação, Desenvolvimento e Inovação (NP 4457).

3. O Estágio

3.1 Planificação do Estágio Curricular

O meu estágio foi planificado de uma forma muito organizada, o que permitiu uma integração gradual nas diversas atividades do departamento QA, na secção das Auditorias.

No primeiro dia fomos recebidos pelo departamento de Recursos Humanos com uma breve apresentação da Bluepharma e, de seguida, foi-me apresentada a minha tutora, Mariana Alte da Veiga, que me acompanhou ao longo de todo o estágio, garantido todo o apoio necessário e esclarecimentos de dúvidas.

As primeiras semanas de estágio foram de integração e familiarização com a empresa, assistindo, neste sentido, a várias formações iniciais. Em paralelo a estas formações, tinha ainda a realizar a leitura das normas e procedimentos - *Standard Operating Procedure (SOP)* -que fazem parte do plano de integração. Esta fase inicial foi fundamental para a minha formação e para o meu desempenho nas atividades a realizar posteriormente.

Tive também um momento de visita geral às instalações da Bluepharma, e uma posterior visita mais aprofundada à Fabricação, tendo sido imprescindível para a minha formação, uma vez que o departamento de QA tem uma atividade transversal em todos os departamentos, assegurando a qualidade do produto.

No decorrer das semanas passei a integrar a planificação semanal das Auditorias, a participar nas reuniões de *Kaizen* e a executar algumas tarefas. Comecei por atualizar uma tabela controlo de Auditorias a Fornecedores e realizar arquivo - tarefas simples, mas essenciais, pois permitiram relacionar-me com novos termos e adaptar-me a esta nova função. Á posteriori, passei a realizar Avaliações de Relatórios de Auditorias de *Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)*.

4. Análise SWOT (**Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threats**)

A sigla SWOT vem do inglês e significa *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). Esta análise permite-me identificar os fatores internos que contribuíram para a minha aprendizagem, ou seja, os fatores positivos que são designadas de *Strengths* (Pontos Fortes), e os fatores internos que se mostraram um obstáculo ou prejudicaram o meu desempenho, são estes as *Weaknesses* (Pontos Fracos). Esta ferramenta permite também identificar os fatores externos positivos, isto é, os que contribuem para o meu potencial crescimento a nível profissional, as *Opportunities* (Oportunidades), e os fatores externos negativos, aqueles que podem comprometer o meu crescimento, por isso designados de *Threats* (Ameaças).

Tabela I: Análise SWOT

Strengths (Pontos Fortes)	Weaknesses (Pontos Fracos)
* Departamento transversal * Integração nas Auditorias * Formações internas * <i>Kaizen</i> diário	* Duração do estágio * Contacto com outras áreas
Opportunities (Oportunidades)	Threats (Ameaças)
* Nova perspetiva * Empresa internacional e formação * Empresa certificada	* Competências fora da formação académica * Volume de trabalho

4.1. Strengths (Pontos Fortes)

4.1.1 Departamento Transversal

O departamento de QA está alicerçado na Qualidade e nas *Good Manufacturing Practices* (GMP) (Boas Práticas de Fabrico) e as suas competências envolvem:

- A Qualidade Farmacêutica, ou seja, de forma a garantir que o produto final tem a qualidade desejada e não apresenta risco para o doente;
- O Pessoal, sobretudo a sua formação nos requisitos associados às GMP;
- A Documentação, assegurando a adequabilidade e a eficiência do sistema documental e o cumprimento das Boas Práticas Documentais;
- A supervisão da Produção (Fabricação e Embalagem) e o apoio ao Controlo de Qualidade;
- A qualificação de fornecedores, incluindo auditorias aos mesmos;
- Reclamações e recolhas de produto;
- As Auto-Inspeções (ou Auditorias Internas) com o objetivo de avaliar a conformidade com os requisitos aplicáveis e com foco na melhoria contínua.

Como se pode ver é uma pluralidade de funções que para serem realizadas com excelência requerem um contacto permanente com os restantes departamentos (Fabricação, Embalagem, Armazém, Assuntos Regulamentares, Controlo de Qualidade, Desenvolvimento Analítico e Galénico).

Por esta razão, no início do meu estágio, tive a oportunidade de visitar e ter formação sobre o fabrico e sobre amostragem com o intuito de adquirir noções básicas para assegurar o meu

desempenho nas atividades da QA. Tudo isto constituiu um ponto forte, uma vez que me permitiu a ligação a outros departamentos e ficar com perceção global das diferentes tarefas que podem ser desenvolvidas por farmacêuticos na indústria.

4.1.2 Integração nas Auditorias

O departamento de QA encontra-se segmentado no Sistema de Qualidade Farmacêutica (CAPAs, desvios, gestão de alterações), Auditorias, Fornecedores, Produto, Projetos e Certificação de Lote, sendo que o meu estágio assentou nas Auditorias.

A auditoria é parte integrante do processo de qualidade. Quando falamos em auditorias podemos agrupá-las em 3 tipos:

- Auditoria Interna (AI) ou Auditoria de Primeira Parte, que é realizada pela própria empresa ou em nome desta, com o objetivo de verificar a conformidade com o Sistema de Gestão Integrado e identificar oportunidades de melhoria. Na Bluepharma, para além das auditorias internas, podemos destacar as “*Flash Self-Inspection*” (FSI), que se destacam das anteriores por não serem planeadas e por serem focadas nos processos, com o objetivo de verificar o cumprimento de aspetos específicos das GMP, com uma duração máxima de 2h por área;
- Auditoria de Segunda Parte, realizada por clientes ou realizada a fornecedores/prestadores de serviços, com o objetivo de verificar a conformidade com os sistemas de qualidade e exigências regulamentares;
- Auditoria de Terceira Parte, realizada por organizações externas independentes, com o objetivo de certificação de conformidade com os requisitos.

As auditorias são parte integrante da qualificação dos fornecedores. De acordo com a legislação em vigor, os fabricantes de APIs devem ser auditados em intervalos regulares, de três em três anos; este período pode ser encurtado, mediante, por exemplo, alguma questão de qualidade levantada, ou um resultado menos satisfatório de uma auditoria. Para os restantes fornecedores (excipientes, materiais de embalagem e prestadores de serviço, como laboratórios), a periodicidade e a necessidade de auditoria devem ser estabelecidas com base numa análise de risco efetuada anualmente. A responsabilidade por realizar auditorias encontra-se definida nos Acordos Técnicos celebrados entre a Bluepharma e os clientes/parceiros. Se esta responsabilidade não for da Bluepharma, esta, enquanto libertadora de lote, tem sempre que ter acesso ao relatório de auditoria e a toda a documentação relacionada (CV do auditor, *CAPA Plan*), e tem que proceder à sua avaliação. Quando a responsabilidade de auditoria está do lado da Bluepharma, dois cenários são possíveis: a

auditoria é realizada por membros da Bolsa de Auditores Internos da Bluepharma, ou a Bluepharma subcontrata um prestador de serviço para o efeito (sendo que este prestador de serviço tem que ser previamente qualificado pela Bluepharma, e tem que ser estabelecido um contrato para o efeito). Ao longo do estágio executei várias tarefas relacionadas com esta área, nomeadamente a avaliação de Relatórios de Auditorias de APIs. Esta função consistia na análise dos *Audit Reports* (Relatórios de Auditoria), formalizada num formulário (FORM) onde era necessário identificar tanto o fabricante como o auditor, o tipo de auditoria, as metodologias, as atividades auditadas (de acordo com o EudraLex Volume 4, Parte II), informação sobre o Plano de Ações Corretivas e Preventivas (*CAPA Plan*), uma breve conclusão, com a definição do período de re-auditoria, e a aprovação do relatório através da assinatura da direção técnica da QA (Anexo I).

No seguimento de uma auditoria podem ser identificados desvios/não conformidades ou até oportunidades de melhoria. Para cada uma destas situações, deve ser identificada a origem do problema (*root cause*) e desenvolvidas ações corretivas ou preventivas de forma a restabelecer o estado de conformidade, o que se designa de *CAPA Plan*. Estas ações corretivas ou preventivas têm de ser avaliadas para verificar se são adequadas à resolução do problema, é feito um *follow-up* para verificar a sua implementação e procede-se ao fecho do *CAPA Plan*.

A integração neste departamento permitiu a minha participação como observadora numa Equipa Auditora de uma Auditoria Interna realizada à Fabricação, o que foi fundamental para perceber o funcionamento e verificar a aplicação de toda a documentação.

Em suma, durante a execução destas tarefas foi-me possível contactar com documentação, vários sistemas informáticos e receber o apoio da minha tutora para esclarecimento de dúvidas e formação. Este acompanhamento e a formação contínua e o contacto com a profissão permite complementar o meu conhecimento.

4.1.3 Formações Internas

Ao longo do período de estágio, a Bluepharma permitiu que usufrísse de várias formações: *Success Factors*; Comunicação com a Informática, Sistema de Gestão Integrado - Qualidade e GMP, Políticas de Utilização de Recursos Informáticos, *Ennov Doc* e *Ennov Process*, Ambiente e Saúde e Segurança no Trabalho (SST), Farmacovigilância e Melhoria Contínua; no final de cada formação era sujeita a uma avaliação que requeria um mínimo de 80% para aprovação.

Para além destas formações de carácter geral tive ainda formação na área específica de QA e leitura das várias SOPs.

Este programa de formações não se aplica só ao estagiário, mas a todos os colaboradores da Bluepharma. Este tratamento com igualdade facilita a integração e a formação contínua é uma mais-valia para o meu percurso, pois permite captar mais conhecimento e conseguir uma vantagem competitiva.

4.1.4 Kaizen Diário

O *kaizen* deriva de “*Kai*” que significa mudança e de “*Zen*” para melhor, ou seja, foca-se na melhoria contínua, visando o objetivo de aumentar a eficiência.

É uma ferramenta que permite o envolvimento dos colaboradores no decorrer do trabalho ou até na resolução de problemas, é uma reunião diária de 15min onde se expõe o plano de trabalho e se estrutura o mesmo.

Durante estas reuniões, os participantes mostram o plano de trabalho semanal e ao longo da semana vamos acompanhando se vamos atingindo ou não os objetivos propostos; para além disso, permite a interajuda entre os vários colaboradores para ultrapassar os obstáculos que vão surgindo.

Uma vez que comecei logo a participar nestas reuniões, esta ferramenta também se tornou numa chave da minha integração e adaptação à logística da equipa de trabalho.

4.1.5 Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e Indústria Farmacêutica

Com a realização deste estágio foi possível constatar que todas as unidades curriculares do MICF têm a sua aplicabilidade e são de elevada relevância para o mundo profissional. Neste departamento foi evidenciada a importância e necessidade de disciplinas como Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM) e Gestão e Garantia da Qualidade (GGC).

4.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

4.2.1 Duração do Estágio

É evidente que a duração do estágio em Indústria Farmacêutica está estabelecida de forma a permitir a conciliação com a realização do estágio em Farmácia Comunitária, pois este último é de carácter obrigatório. Contudo, a situação pandémica de COVID-19 veio impossibilitar a realização completa do meu estágio em indústria. Desta forma, verifica-se que o período de tempo foi escasso, não permitindo reunir todas as capacidades e conhecimentos para a

realização de um trabalho de qualidade e de forma autónoma. Portanto, deste estágio adquire uma perceção da panóplia de funções que se realizam nesta área.

4.2.2 Contacto com Outras Áreas

Apesar de ter sido integrada na minha primeira escolha e de considerar o departamento de QA um departamento notável para a realização de estágio curricular devido à sua interligação aos restantes departamentos, considero que seria vantajoso contactar com outras áreas, nomeadamente o Desenvolvimento Galénico e o Controlo de Qualidade.

Durante o estágio tive a oportunidade de visitar estes departamentos, mas considero que a atividade prática poderia trazer benefícios, outros conhecimentos e outra visão.

4.3. Opportunities (Oportunidades)

4.3.1 Nova Perspetiva

Apesar de o MICF apresentar um plano de estudos bastante completo, a saída profissional mais evidente é sem dúvida a Farmácia Comunitária. Assim sendo, a realização do estágio curricular na vertente industrial permite ampliar o meu conhecimento nesta área e ver além da farmácia comunitária.

A indústria farmacêutica é responsável por todo o ciclo de vida do medicamento, I&D e é por isso uma área em que o desafio, o estímulo e a competência são palavras de ordem. Deste modo, posso afirmar que a realização deste estágio contribuiu não só para o meu enriquecimento em conhecimentos, como também me deu uma visão do funcionamento do mercado de trabalho nesta área, como me forneceu ferramentas de trabalho em equipa, mas também me vai abrir portas para o universo da indústria farmacêutica.

4.3.2 Empresa Internacional e Formação

O facto de realizar parte do meu estágio na Bluepharma, uma empresa inovadora e empreendedora, exige que seja necessário manter a excelência e, para isso, esta conta com o cumprimento de normas e de uma organização exemplar. Adicionalmente, e para manter o rigor e qualidade, esta empresa apresenta também um plano de formação contínua aos seus colaboradores, sendo que eu também tive a oportunidade de participar nestas sessões de formação.

Por outro lado, o facto de ser uma empresa com clientes a nível internacional, requer o cumprimento de requisitos e especificações, o que afeta o QA e proporcionou com que

contactasse com fornecedores de APIs de outros países, permitindo que ficasse a conhecer o mercado internacional.

Por estas razões, este estágio ofereceu-me competências para a minha vida profissional.

4.3.3 Empresa Certificada

São realizadas inspeções regulares à Bluepharma com o objetivo de verificar o cumprimento e implementação do sistema Qualidade e o cumprimento dos requisitos associados às GMP. A Bluepharma é sujeita a inspeções periódicas por parte de várias Autoridades, nomeadamente INFARMED, FDA, ANVISA o que favorece a confiança e qualidade nos seus produtos [4].

Uma vez que a Bluepharma é uma empresa que assenta o seu funcionamento numa cultura de qualidade, apresenta certificação do Sistema de Gestão Integrado de Qualidade, Ambiente, Higiene, Saúde e Segurança, e Investigação, Desenvolvimento e Inovação. Tudo isto traduz-se numa mais-valia para os colaboradores.

4.4 Threats (Ameaças)

4.4.1 Competências Fora da Formação Académica

Como referido anteriormente, temos várias unidades curriculares que nos transmitem conhecimentos essenciais às atividades desempenhadas na indústria farmacêutica. No entanto, e concretamente no departamento onde fui inserida durante o estágio, existe uma necessidade continua em utilizar sistemas informatizados e programas específicos da empresa, sendo por isso necessários conhecimentos nesta área. Todavia esta ameaça foi superada pelo apoio recebido pela equipa da QA.

4.4.2 Volume de Trabalho

Verificou-se que em 2019, 87% da produção da Bluepharma se destinava a exportação, o que mostra que atua em vários territórios; isto, a juntar à panóplia de produtos, leva a que haja necessidade de realizar auditorias tanto aos fornecedores (de APIs, excipientes, materiais de embalagem, prestadores de serviços, como Laboratórios), como auditorias internas, e ainda as auditorias realizadas à Bluepharma pelos clientes, pelas Autoridades e Entidades de Certificação [5].

Neste sentido, surgem várias tarefas a realizar, nomeadamente a preparação do Programa Anual de Auditorias a Fornecedores, de acordo com os requisitos legais e com resultados de análises de risco, a preparação do Programa Anual de Auditorias Internas, incluindo as FSI, a

avaliação de relatórios de auditorias a fabricantes de APIs correspondente *CAPA Plan*, e ainda a resposta da empresa quando são realizadas auditorias à mesma e são detetadas não conformidades/desvios/oportunidades de melhoria (elaboração de *CAPA Plans*).

Desta forma, e pelo facto de existirem prazos a cumprir, verifica-se que o volume de trabalho é elevado, sendo por isso necessário estabelecer prioridades.

5. Considerações Finais

Findados os 3 meses de estágio na Bluepharma, posso concluir que foram períodos de constante aprendizagem, novas experiências e aquisição de conhecimentos que sem dúvida alguma serão úteis para a minha entrada no mercado de trabalho.

Posso afirmar seguramente que a realização deste estágio foi uma oportunidade única, da qual retiro um balanço muito positivo e que a integração no departamento de QA foi a escolha acertada, pois graças à sua transversalidade permitiu o enriquecimento da minha formação.

Tenho de destacar também o privilégio de ter realizado o meu estágio numa empresa tão distinta e com pessoas tão empenhadas, jovens, focadas e acolhedoras, o que contribuiu sem dúvida para superar as minhas expectativas.

Realço o facto de o estágio permitir não só ganhar uma visão sobre o funcionamento da indústria e do papel do farmacêutico na mesma, mas também permitir a interligação entre os conhecimentos adquiridos ao longo do MICE e a sua aplicação na indústria farmacêutica.

Bibliografia

- [1] APIFARMA - **O medicamento e a Indústria Farmacêutica em Portugal**. [Acedido a 25 de maio 2020]. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/apifarma/medicindustimeline/Paginas/medicindustimeline.aspx>
- [2] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Indústria Farmacêutica**. [Acedido a 29 de maio 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
- [3] BLUEPHARMA - **Quem Somos**. [Acedido a 25 de maio 2020]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
- [4] INFARMED, I.P. - **Fabricantes**. [Acedido a 30 de maio 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/inspecao-de-fabricantes>
- [5] BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma**. [Acedido a 25 de maio 2020]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/>

Anexo

Anexo I – FORM de Avaliação de relatórios de auditorias de APIs

	Forms Quality			
	Assessment and Approval of Audit Reports (APIs)			
Data implementação: Application date:	01/06/2020	Doc ref:	QM-FORM-2014-0018	Rev: 003

MANUFACTURER	
Identification:	
Complete Manufacturer's Address:	
Audit Date / Overall Duration:	Scope:
Reference Standards:	

AUDITOR	
Identification:	
Auditor CV	Contract

AUDIT	
AUDIT TYPE:	APPROACH:
Initial <input type="checkbox"/>	Systems
Follow-Up <input type="checkbox"/>	Product
For-cause <input type="checkbox"/>	Risk-based
	Previous Audit Date:

AUDITED ACTIVITIES		YES	NO	NA	COMMENTS
2. QUALITY MANAGEMENT	2.1 Principles				
	2.2 Quality Risk Management				
	2.3 Responsibilities of the Quality Unit(s)				
	2.4 Responsibility for Production Activities				
	2.5 Internal Audits (Self-Inspection)				
	2.6 Product Quality Review				
3. PERSONNEL	3.1 Personnel Qualifications				
	3.2 Personnel Hygiene				
	3.3 Consultants				
4. BUILDINGS AND FACILITIES	4.1 Design and Construction				
	4.2 Utilities				
	4.3 Water				
	4.4 Containment				
	4.5 Lighting				

QM-SOP-2012-0001



Assessment and Approval of Audit Reports (APIs)

Data implementação: <i>Application date:</i>	01/06/2020	Doc ref:	QM-FORM-2014-0018	Rev:	003
--	-------------------	-----------------	--------------------------	-------------	------------

AUDITED ACTIVITIES		YES	NO	NA	COMMENTS
	4.6 Sewage and Refuse				
	4.7 Sanitation and Maintenance				
5. PROCESS EQUIPEMENT	5.1 Design and Construction				
	5.2 Equipment Maintenance and Cleaning				
	5.3 Calibration				
	5.4 Computerized Systems				
6. DOCUMENTATION AND RECORDS	6.1 Documentation System and Specifications				
	6.2 Equipment Cleaning and Use Record				
	6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials				
	6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records)				
	6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records)				
	6.6 Laboratory Control Records				
	6.7 Batch Production Record Review				
7. MATERIALS MANAGEMENT	7.1 General Controls				
	7.2 Receipt and Quarantine				
	7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials				
	7.4 Storage				
	7.5 Re-evaluation				
8. PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS	8.1 Production Operations				
	8.2 Time Limits				
	8.3 In-process Sampling and Controls				
	8.4 Blending Batches of Intermediates or APIs				
	8.5 Contamination Control				
9. PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES	9.1 General				
	9.2 Packaging Materials				
	9.3 Label Issuance and Control				
	9.4 Packaging and Labelling Operations				
10. STORAGE AND DISTRIBUTION	10.1 Warehousing Procedures				
	10.2 Distribution Procedures				
11. LABORATORY CONTROLS	11.1 General Controls				
	11.2 Testing of Intermediates and APIs				
	11.3 Validation of Analytical Procedures				
	11.4 Certificates of Analysis				



Forms Quality

Assessment and Approval of Audit Reports (APIs)

Data implementação:
Application date:

01/06/2020

Doc ref:

QM-FORM-2014-0018

Rev:

003

AUDITED ACTIVITIES

		YES	NO	NA	COMMENTS
	11.5 Stability Monitoring of APIs				
	11.6 Expiry and Retest Dating				
	11.7 Reserve/Retention Samples				
12. VALIDATION	12.1 Validation Policy				
	12.2 Validation Documentation				
	12.3 Qualification				
	12.4 Approaches to Process Validation				
	12.5 Process Validation Program				
	12.6 Periodic Review of Validated Systems				
	12.7 Cleaning Validation				
	12.8 Validation of Analytical Methods				
13. CHANGE CONTROL					
14 REJECTION AND REUSE OF MATERIALS	14.1 Reuse of Materials				
	14.2 Reprocessing				
	14.3 Reworking				
	14.4 Recovery of Materials and Solvents				
	14.5 Returns				
15. COMPLAINTS AND RECALLS					
16. CONTRACT MANUFACTURERS (INCLUDING LABORATORIES)					

RESULTS *NºObservations / Classification*

CRITICAL	MAJOR	MINOR	RECOMMENDATIONS

CAPA PLAN

REQUESTED	RECEIVED	FOLLOW-UP	CLOSED

CONCLUSION

PROPOSED NEXT AUDIT PERIOD:

 bluepharma [®] <small>Indústria Farmacêutica, S.A.</small>	Forms Quality				
	Assessment and Approval of Audit Reports (APIs)				
Data implementação: <i>Application date:</i>	01/06/2020	Doc ref:	QM-FORM-2014-0018	Rev:	003

AUDIT REPORT APPROVAL		
	SIGNATURE	DATE
Quality Assurance		
Quality Assurance Director QP		

Parte III

Monografia

“A influência das fórmulas da TFG no ajuste de dose em doentes com insuficiência renal”

Resumo

A Doença Renal Crónica é uma patologia cada vez mais prevalente, estando associada a elevada morbilidade e mortalidade. Nestes doentes é necessário calcular uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) de forma a obter recomendações clínicas e ajustes de dose adequadas à sua função renal. Para isso existem várias fórmulas (*Cockcroft e Gault, Modification of Diet in Renal Disease, Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration, Berlin Initiative Study*) que devem ser selecionadas tendo em conta as características específicas de cada doente.

Este trabalho teve como finalidade avaliar a concordância entre as diferentes fórmulas e o seu impacto tanto no estadiamento da doença como no ajuste de dose.

Neste estudo foram incluídos 50 doentes internados e a TFG foi estimada utilizando 3 fórmulas (CG, MDRD e CKD-EPI), foi analisada a concordância entre as fórmulas, entre a classificação do doente, e analisadas as alterações necessárias no ajuste de dose dos medicamentos.

Em geral, diferentes fórmulas levam a diferentes estimativas de TFG que conduzem a diferentes estadiamentos do grau de Lesão Renal. No entanto em relação ao ajuste de dose os resultados sugerem elevada concordância.

Palavras-chave: Lesão renal, Doença Renal Crónica, Taxa de Filtração Glomerular, Ajuste de dose.

Abstract

Chronic Kidney pathology is becoming increasingly predominant, being associated with high morbidity and mortality.

In these patients it is necessary estimate glomerular filtration rate (GFR) in order to obtain clinical references and dose adjustments proper to their renal function.

There are several formulas (Cockcroft and Gault, Modification of Diet in Renal Disease, Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration, Berlin Initiative Study) that should be selected taking into account the specific characteristics of each patient.

This study aimed to assess the agreement between the different equations and their impact both on the disease's staging and on dosage adjustment.

In this study, were included 50 patients and the TFR was estimated using three equations (CG, MDRD and CKD-EPI). The agreement between the equations, between the patient classification, and the necessary changes in the dose adjustment of the drugs were analysed.

Mainly, different equations lead to different GFR estimates, that lead to different staging of the degree of kidney injury.

However, in relation to dose adjustment, the results show high correspondence.

Keywords: Kidney injury; Chronic Kidney disease; Glomerular Filtration Rate; Dosage adjustment.

Lista de Abreviaturas

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
BIS	<i>Berlin Initiative Study</i>
CG	<i>Cockcroft e Gault</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration</i>
CLCr	<i>Clearance da creatinina</i>
DIEM	<i>Diluição isotópica por espectrometria de massa</i>
DRC	<i>Doença renal crónica</i>
ESKD	<i>End-Stage Kidney Disease</i>
IMC	<i>Índice de Massa Corporal</i>
IR	<i>Insuficiência renal</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LR	<i>Lesão renal</i>
LRA	<i>Lesão renal aguda</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
RCM	<i>Resumo das Características do Medicamento</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure</i>
SCr	<i>Serum creatinine</i>
TFG	<i>Taxa de Filtração Glomerular</i>
TRS	<i>Terapêutica Renal de Substituição</i>

I. Introdução

I.1 Insuficiência Renal

O termo insuficiência renal (IR) tem gradualmente vindo a dar lugar ao termo lesão renal (LR), uma vez que esta nova designação abrange tanto as situações de lesão como as de comprometimento da função renal [1,2].

A LR pode classificar-se em lesão renal aguda (LRA) ou doença renal crónica (DRC) [2].

Lesão Renal Aguda

A LRA é definida internacionalmente, com base num critério funcional, como: um aumento de 50% de creatinina sérica (SCr) em 7 dias, ou aumento de 0,3 mg/dL (26,5 mmol/L) em 2 dias ou oligúria [2].

A LRA, de acordo com a etiologia, pode ser classificada em: pré-renal, renal e pós-renal. A pré-renal caracteriza-se pela diminuição da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular (TFG) sem danificar o parênquima renal. A pós-renal está sobretudo associada à obstrução do fluxo urinário. A renal resulta de uma patologia a nível dos túbulos, glomérulo, interstício ou vasos sanguíneos intra-renais [1].

A classificação da LRA também pode ser feita através dos critérios *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage* (RIFLE) e *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), sendo que a definição para LRA apresentada pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) resulta da combinação destas duas.

O grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) desenvolveu o critério RIFLE, que é muito utilizado para diagnóstico, avaliação e classificação da LRA. Este critério define a LRA em 3 estádios: *Risk* (risco), *Injury* (lesão) e *Failure* (falha), baseando-se nas alterações dos valores da concentração sérica de creatinina (SCr) e diurese; e tem em linha de conta dois *outcomes*: *Loss* (perda) e *End-Stage Kidney Disease* (Doença renal em estado terminal) (ESKD), sendo estes últimos correspondentes a situações mais graves e de prognóstico mais complicado [2].

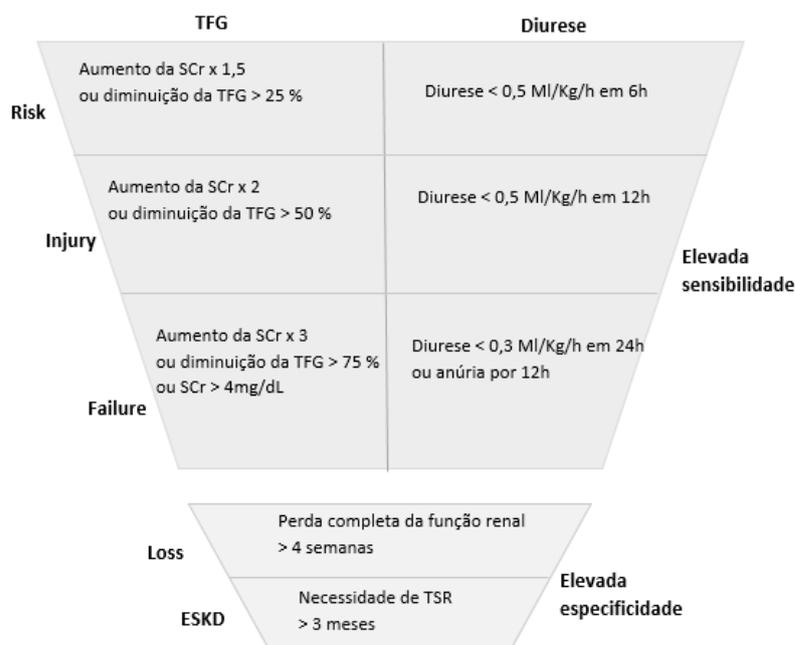


Figura 1: Classificação proposta para a lesão renal aguda - critérios de RIFLE (Kellum et al., 2012).

Posteriormente, realizaram-se algumas alterações na classificação RIFLE e surgiu a classificação AKIN. Esta classificação tem em conta menores alterações dos valores da SCr e estabelece 48h como período para determinar a alteração da creatinina. Assim, a LRA passou a ser classificada em 3 estádios.

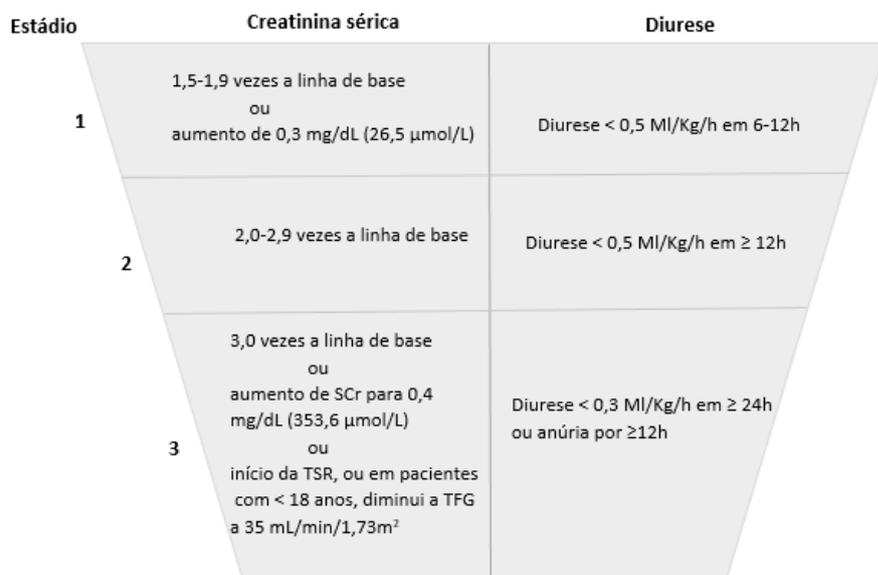


Figura 2: Classificação proposta para a lesão renal aguda – classificação AKIN (Kellum et al., 2012).

A sensibilidade e a precisão destes critérios são diferentes, pelo que o mesmo doente com as mesmas condições pode apresentar classificações diferentes, conforme o critério de classificação utilizado [3]. Logo a incidência de LRA depende da classificação usada, pois varia em função dos diferentes critérios de classificação, sendo que de acordo com a classificação de RIFLE a incidência anual é de 2147 casos de LRA por milhão de habitantes [4]. Em unidades de cuidados intensivos parece afetar 1 a 25% dos doentes e atinge uma taxa de mortalidade de 15 a 60% [2].

Estudos indicam que episódios de LRA possam levar subsequentemente a DRC, embora os mecanismos adjacentes ainda não estejam suficientemente claros [5].

Doença Renal Crónica

A DRC, de acordo com a KDIGO [6], é definida como alterações da estrutura renal ou da sua função, presente pelo menos há 3 meses, com implicações para a saúde. A DRC pode ser classificada em 6 estadios, com base na TFG do doente, como é apresentado na tabela abaixo:

Tabela 1: Estadiamento da DRC em função da TFG.

Categorias da DRC	TFG (ml/min/1,73²)	Designação
G1	≥ 90	Normal ou alto
G2	60-89	Diminuição ligeira
G3a	45-59	Diminuição moderada
G3b	30-44	Diminuição pouco severa
G4	15-29	Diminuição grave
G5	<15	Falência renal

Combinando este estadiamento com os níveis de albuminúria do doente é ainda possível definir o risco de progressão da DRC [6].

				Níveis de Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias da DRC pela TFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Figura 3: Classificação do risco de progressão da DRC – KDIGO (Milik e Hryniewicz, 2014).

A DRC está associada a altas taxas de mortalidade e morbidade, sendo que a dislipidemia, diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão, são comorbilidades que contribuem para o aumento da sua incidência e evolução [7,8].

Para contextualizar a DRC podemos evidenciar estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), que em 2002 estimavam que a DRC ocupasse a 13^a causa de morte em 2030, no entanto esta foi a 11^a principal causa de morte já em 2016 [7]. Esta patologia apresenta uma prevalência crescente a nível mundial e atinge cerca de 10 a 15% da população em geral [2, 9]. Com a população cada vez mais envelhecida e a coexistência de outras doenças crónicas, esta patologia pode agravar-se. Face a este paradigma é fundamental interpretar sinais e sintomas de doença renal o mais precocemente possível de forma a prevenir a sua progressão.

1.2 Cinética dos fármacos

A DRC pode afetar a farmacocinética dos fármacos em dois processos distintos como a distribuição e a eliminação, podendo levar a um aumento de reações adversas e toxicidade dos fármacos nestes doentes.

A maioria dos fármacos são eliminados via renal, o que pode ocorrer através de 3 processos: filtração glomerular (o mais predominante), secreção tubular e reabsorção tubular:

- A filtração glomerular é um processo de difusão simples que ocorre apenas na fração livre dos fármacos com peso molecular e carga adequados. Este processo é influenciado pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, que pode conduzir a alterações na eliminação dos fármacos.
- A secreção tubular acontece devido à existência de transportadores, sendo que a sua inibição pode comprometer a eliminação dos fármacos.
- A reabsorção tubular é um processo de recuperação das moléculas filtradas, no qual estas atravessam as membranas das células tubulares, dependendo do pH do filtrado, isto é, numa urina ácida um fármaco básico é rapidamente eliminado.

A forma como estes processos acontecem e se estão alterados ou não, deve ser tido em conta em doentes renais, particularmente quando o fármaco tem predominantemente uma eliminação renal. Está demonstrado que a LR, devido à diminuição da função renal que causa, diminui a depuração renal, aumentando a semi-vida de fármacos eliminados preferencialmente por via renal. Nestas condições pode ocorrer acumulação de metabolitos, verificando-se efeitos farmacológicos exagerados (toxicidade) ou reações adversas.

A distribuição dos fármacos também pode estar alterada em doentes renais devido a alterações na ligação às proteínas plasmáticas. Nestes doentes há perda de proteínas na urina (como albumina), o que pode conduzir a uma maior fração livre dos fármacos e consequentemente a um maior risco de toxicidade.

Desta forma torna-se necessário fazer o ajuste de dose, em conformidade com a disfunção renal [10]. Para isso é avaliada a TFG, considerada a melhor forma de avaliar a função renal [11].

1.3 Taxa de Filtração Glomerular

A TFG apresenta grande relevância na prática clínica, pois desempenha um papel fulcral tanto para classificar a função renal como para o estadiamento da doença renal.

A doença renal leva a alterações nos processos de distribuição e metabolismo do medicamento, podendo conduzir a toxicidade ou a uma terapêutica inefetiva. Assim, torna-se essencial o ajuste de dose de medicamentos nestes doentes, sendo também as mesmas ajustadas em função da TFG [10].

A filtração glomerular é a formação de um ultrafiltrado de sangue que flui dos capilares glomerulares. A TFG corresponde ao volume de líquido filtrado por unidade de tempo no glomérulo.

O rim apresenta várias funções, sendo das mais relevantes a filtração de toxinas presentes no sangue e a sua excreção na urina. Desta forma, a incapacidade do rim em eliminar os resíduos do organismo resulta na acumulação destas toxinas. Posto isto, numa situação de LR a concentração sérica de creatinina aumenta devido à diminuição da filtração e à lesão das células do túbulo proximal. Pelo que a LR é comumente definida como um rápido declínio da TFG [1].

1.3.1 Determinação da taxa de filtração glomerular

Existem várias formas de determinar a TFG.

Pode ser medida de forma direta, através de biomarcadores como a inulina, o iohexol e alguns radioisótopos. Estes biomarcadores são considerados o padrão de ouro de avaliação da TFG, uma vez que não estão ligados às proteínas plasmáticas e não são excretados, metabolizados nem reabsorvidos pelos túbulos renais. No caso da inulina é necessária uma infusão contínua, pelo que não é utilizada na rotina. Uma alternativa é o iohexol, contudo este apresenta algumas desvantagens como a contraindicação, no caso de hipersensibilidade ao iodo e ainda as dificuldades de armazenamento quando usados estes elementos radioativos. Estes são métodos caros, morosos e tecnicamente impraticáveis, daí a sua utilização limitada [12,13].

A TGF também pode ser determinada de forma indireta recorrendo a marcadores de filtração exógenos ou endógenos. Os marcadores exógenos são substâncias de baixo peso molecular, que são amplamente eliminadas por filtração glomerular, como é o caso da insulina. Os marcadores endógenos - azoto ureico, creatinina, cistatina C - são substâncias geradas pelo organismo, cujas concentrações plasmáticas permitem estimar a TFG [11]. O marcador endógeno mais utilizado é a creatinina, sendo que esta é resultado da degradação da fosfocreatina do tecido muscular esquelético produzida a uma taxa constante. É uma molécula pequena, não se liga às proteínas plasmáticas, não é reabsorvida, é excretada pelo túbulo proximal e a excreção extrarrenal é praticamente inexistente, características que fazem desta molécula um bom biomarcador da TFG. A sua excreção renal é variável, por conseguinte aumenta à medida que se verifica um agravamento da insuficiência renal, isto é, a creatinina sérica tem uma relação inversa com a TFG.

Com base na creatinina surgiram fórmulas para estimar a TFG, que relacionam os valores de creatinina sérica com variáveis inerentes ao doente (raça, idade, peso...) [14].

1.4 Diferentes fórmulas para estimar a taxa de filtração glomerular

Como já referido anteriormente, a medida direta da TFG é um método difícil de implementar na prática clínica diária, pelo que se sentiu a necessidade de métodos de avaliação alternativos. Assim, foram desenvolvidas fórmulas que permitem estimar a TFG. Com o objetivo de tornar o cálculo da TFG mais exato e ajustado às diferentes características das populações, surgem várias fórmulas, das quais podemos salientar a *Cockcroft-Gault (CG)*, *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* e *Berlin Initiative Study (BIS)*. Estas recorrem a variáveis como a concentração plasmática dos marcadores endógenos (creatinina e mais recentemente cistatina C), variáveis demográficas e clínicas [11].

1.4.1 Método analítico para quantificação da Creatinina

Para quantificar a creatinina séria podemos recorrer aos métodos colorimétricos: enzimáticos ou *Jaffe*. Os métodos de *Jaffe* baseiam-se na reação da creatinina sérica com o picrato, originando uma cor amarelo-alaranjada que é posteriormente quantificada. No entanto, este método tem algumas desvantagens, uma vez que este reagente picrato pode reagir com outros componentes (proteínas, glicose, piruvato) não sendo por isso um método totalmente específico. Os métodos enzimáticos assentam em reações diferentes e sucessivas utilizando enzimas, e são métodos mais específicos e sensíveis do que o método de *Jaffe*.

Efetuuou-se a padronização dos ensaios enzimáticos com um procedimento de diluição isotópica por espetrometria de massa (DIEM), de forma a obter melhores desempenhos na quantificação da creatinina sérica e harmonizar os resultados obtidos em diferentes laboratórios [15].

Fórmula de Cockcroft-Gault (CG)

A primeira fórmula a surgir, e a mais utilizada, é de CG, que permite estimar a clearance da creatinina (CLCr), e entra em linha de conta com a idade (anos), o peso (Kg), sexo e concentração de creatinina (mg/dL) do doente. Uma vez que o peso influencia a farmacocinética e farmacodinâmica, este vai apresentar-se como um obstáculo no ajuste de dose, por isso nesta fórmula pode-se utilizar o peso ideal ou o peso real [16]. Esta fórmula foi inicialmente desenvolvida para o sexo masculino, tendo por isso um ajuste de 85% quando se trata do sexo feminino, tendo em conta a sua menor massa muscular: [9,17,18,19].

$$\text{CLCr (mL/min)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times [\text{creatinina}]) \times 0,85 \text{ (se mulher)}$$

Fórmula de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

A fórmula de MDRD surge inicialmente com 6 variáveis: idade (anos), sexo, raça, concentração de azoto ureico (mg/dL), de creatinina (mg/dL) e albumina (mg/dL), sendo posteriormente simplificada, com apenas 4 variáveis (idade, raça, sexo e concentração de creatinina): [17].

$$\text{TFG (mL/min / 1,73 m}^2) = 186 \times [\text{creatinina}]^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (se negro)} \times 0,742 \text{ (se mulher)}$$

Fórmula de Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

A fórmula CKD-EPI apresenta as mesmas variáveis que a fórmula anterior. Sendo que existem fórmulas validadas e adaptadas de acordo com a concentração de creatinina e o sexo: [17].

Mulheres:

$$\text{Creatinina } \leq 0,7 \text{ (mg/dL): TFG (mL/min / 1,73 m}^2) = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$$

$$\text{Creatinina } > 0,7 \text{ (mg/dL): TFG (mL/min / 1,73 m}^2) = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$$

Homens:

$$\text{Creatinina } \leq 0,9 \text{ (mg/dL): TFG (mL/min / 1,73 m}^2) = 141 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$$

$$\text{Creatinina } > 0,9 \text{ (mg/dL): TFG (mL/min / 1,73 m}^2) = 141 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$$

Fórmula de Berlin Initiative Study (BIS)

Mais recentemente, o BIS desenvolveu 2 fórmulas adequadas a uma população idosa (mais de 70 anos), a fórmula BIS-I que inclui como variáveis SCr, idade e sexo: [20].

$$3,36 \times \text{creatinina (mg/dL)} \times \text{idade}^{-0,95} \times 0,82 \text{ (se mulher)}$$

1.4.2 Tabela Resumo

Tabela 2: Fórmulas para estimar a TFG

Fórmulas	
CG	$CLCr \text{ (mL/min)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times [\text{creatinina}]) \times 0,85 \text{ (se mulher)}$
MDRD	$TFG \text{ (mL/min / 1,73 m}^2) = 186 \times [\text{creatinina}]^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (se negro)} \times 0,742 \text{ (se mulher)}$
CKD-EPI	Mulher Creatinina $\leq 0,7$ (mg/dL): $TFG \text{ (mL/min / 1,73 m}^2) = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$
	Creatinina $> 0,7$ (mg/dL): $TFG \text{ (mL/min / 1,73 m}^2) = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$
	Homem Creatinina $\leq 0,9$ (mg/dL): $TFG \text{ (mL/min / 1,73 m}^2) = 141 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$
	Creatinina $> 0,9$ (mg/dL): $TFG \text{ (mL/min / 1,73 m}^2) = 141 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1,159 \text{ (se negro)}$
BIS	$3,36 \times \text{creatinina (mg/dL)} \times \text{idade}^{-0,95} \times 0,82 \text{ (se mulher)}$

1.5 Vantagens e desvantagens das fórmulas de cálculo da taxa de filtração glomerular

A principal desvantagem destas fórmulas prende-se com o facto de se basearem em cálculos estatísticos ou na SCr para estimar a TFG, o que apresenta algumas limitações, uma vez que a SCr é influenciada por fatores extrínsecos à TFG, mais concretamente a massa muscular, a ingestão de proteína e a prática de exercício físico (a fórmula de CG apresenta a variável peso que permite ultrapassar esta limitação). Além disso, tem uma relação exponencial com a TFG, o que pode subestimar pequenas variações de creatinina e pelo contrário sobrestimar as variações maiores [14]. Outra limitação comum a todas estas fórmulas, é que as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI estão construídas para indivíduos caucasianos e afro-americanos, sendo por isso não exatas para estimar a TFG em africanos [21]

1.5.1 Situação específica da população idosa

Para a população idosa, verifica-se que nenhuma das fórmulas se encontra adequadamente validada, podendo por isso levar a uma classificação incorreta da função renal e por conseguinte conduzir a erros no ajuste dos múltiplos fármacos que os idosos tomam.

Uma alternativa à creatinina é então a cistatina C, que é menos dependente da massa muscular, sendo por isso mais adequada nos idosos, isto é, nas populações de massa muscular reduzida. A fim de ultrapassar esta lacuna surge a fórmula BIS-2 que abrange também a variável cistatina C e está adaptada à população com mais de 70 anos [22].

1.5.2 Cockcroft e Gault (CG)

Esta fórmula é bastante utilizada, devido à facilidade de cálculo e aplicabilidade [19,23]. Por apresentar a variável peso é uma boa alternativa em idosos com baixo peso corporal ou índice de massa corporal (IMC) [24]. A variável peso apresenta uma mais-valia nesta fórmula uma vez que permite contornar o facto da SCr ser influenciada pela massa muscular.

Por outro lado, a principal desvantagem desta fórmula prende-se com o facto de considerar que a CLCr apresenta uma medida direta da TFG, mas tal não se verifica, uma vez que a creatinina é excretada pelos túbulos renais. Pelo que esta fórmula subestima a TFG [18,19].

Além disso, esta contabiliza o peso real como representante da massa muscular, sem ter em consideração a massa gorda e as distrofias musculares, mas também considera que a massa muscular das mulheres é 85% da dos homens, o que nem sempre se verifica [14]. Por isso, neste caso não é aconselhável a sua aplicação em pessoas muito idosas (mais de 70 anos), nem em pessoas obesas ou edematosas. Também não é a fórmula mais indicada para afro-americanos, pois esta variável não se encontra na fórmula e por isso tende a obter resultados subestimados [9].

Ainda se acrescenta o facto de não existir um ajuste por área de superfície corporal, o que leva a que o resultado seja apresentado em mL/min, pelo que para comparar valores é necessário o ajuste por $1,73 \text{ m}^2$ [9,19].

1.5.3 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

Esta fórmula surge com algumas vantagens em relação à de CG, não só porque permite estimar a TFG sem recorrer à CLCr, como também está validada de forma a estimar a TFG utilizando apenas dados demográficos simples e o biomarcador creatinina [18].

Contudo, apresenta algumas limitações uma vez que subestima a TFG, para casos de TFG altas (uma vez que a população de estudo não inclui doentes com a função renal normal). Por esta razão verifica-se que é aplicável em indivíduos com insuficiência renal (TFG <60 mL / min / 1,73 m²) não sendo adequável em situações de TFG > 60 mL / min / 1,73 m² [9].

Em termos de desvantagens, também pode apresentar alguns viés noutras raças, porque só inclui adaptação para brancos e negros/afro-americanos e o mesmo se pode verificar em relação ao peso corporal [9,18]. Para além disto, verifica-se, ainda, que esta fórmula pode levar a alguns problemas no ajuste de dose no caso de indivíduos que apresentem valores extremos (obesidade, atletas), uma vez que considera a superfície corporal 1,73 m². Nestes casos é fundamental determinar o peso e a altura de forma a calcular a superfície corporal e evitar estes erros.

Para além disso, a população de estudo da fórmula MDRD não inclui pessoas com menos de 18 anos, nem com mais de 70 anos, gestantes ou diabéticos, pelo que não apresenta exatidão nestas situações, não sendo por isso a fórmula de eleição a usar nestas populações [18,25].

1.5.4 Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

Para superar as limitações das fórmulas anteriores surge a fórmula CKD-EPI, pois esta foi desenvolvida com base numa população mais diversificada, pelo que confere menos subestimação da TFG em situações de função renal normal, ou seja, leva a um sub-diagnóstico de DRC quando comparada com a equação MDRD [18,25]. Esta equação é tão exata quanto a MDRD para TFG <60 mL / min / 1,73 m², mas com a vantagem de ser substancialmente mais exata para situações de TFG >60 mL / min / 1,73 m². Portanto, verifica-se que esta fórmula pode ser aplicada para qualquer valor de TFG, incluindo TFG > 60 mL / min / 1,73 m², pois foi validada numa população saudável, sendo por isso a mais adequada para TFG mais altas [9]. É também válida para adultos com menos de 70 anos [26].

Também esta fórmula apresenta desvantagens, pois qualquer uma delas precisa que a medição da creatinina esteja disponível [14].

A limitação desta fórmula é comum a todas as outras, isto é, são apenas fórmulas matemáticas, pelo que é necessário interpretar os resultados tendo em conta o contexto clínico completo do doente [25].

1.5.5 Berlin Initiative Study (BIS-1)

A principal vantagem desta fórmula relaciona-se com o fator idade, pois indivíduos com idades compreendidas entre 65 e 70 terão uma fisiologia diferente dos que têm 80 anos. Desta forma,

a fórmula BIS encontra-se adequada para a população acima dos 70 anos [18]. Esta fórmula, tal como todas as que estão dependentes da variável SCr, apresenta a desvantagens de ser influenciada por vários fatores, tais como a ingestão de proteína na dieta. Por esta razão, e para superar esta limitação, surge posteriormente a equação BIS-2 que inclui também a cistatina C [27].

1.5.6 Tabela Resumo

Tabela 3: Vantagens e desvantagens das várias fórmulas usadas para estimar a TFG.

	Vantagens	Desvantagens	Aplicação
CG; MDRD; CKD-EPI; BIS	*Permitem estimar a TFG	*Não existe uma relação linear entre a SCr e a TFG *Imprecisas para estimar a TFG em africanos *A CICr não é uma medida direta da TFG *Contabiliza o peso como representante da massa muscular	
CG	*Facilidade de cálculo e aplicabilidade *Presença da variável peso	*Considera que a massa muscular das mulheres é 85% da dos homens *Não existe um ajuste por área de superfície corporal	*Idosos com baixo IMC
MDRD	*Permite estimar a TFG e não apenas a CLCr *Validada sem requerer o peso corporal	*Subestima a TFG, para casos de TFG altas *Só inclui adaptação para brancos e negros/afro-americanos *Considera a superfície corporal 1,73 m ² *Não inclui pessoas com menos de 18 anos, nem gestantes nem mais de 70 anos, nem diabéticos	*Indivíduos com insuficiência renal (TFG < 60 mL / min / 1,73 m ²)
CKD-EPI	*Menos subestimação da TFG em situações de função renal normal, porque foi desenvolvida com base numa população mais diversificada *Mais precisa para situações de TFG > 60 mL / min / 1,73 m ² .	*A medição da creatinina disponível *É apenas uma equação matemática	*Indivíduos saudáveis (TFG > 60 mL / min / 1,73 m ²)
BIS	*População acima dos 70 anos	*Influenciada por vários fatores	*Idosos acima dos 70 anos

1.7 Comparação entre as fórmulas

1.7.1 Influência da taxa de filtração glomerular

As fórmulas CG e MDRD apresentam aproximações de TFG muito exatas nos estádios 4 e 5 da DRC [28]. No entanto, é a fórmula CKD-EPI que apresenta maior exatidão no estágio I [24].

1.7.2 Influência da idade

De uma forma em geral, todas as fórmulas apresentam menor erro nos indivíduos mais velhos, sendo que as fórmulas MDRD e CKD-EPI apresentam exatidão semelhante, quer nos grupos mais velhos, quer nos mais jovens [24].

Tendo em conta as fórmulas CG e MDRD, para idades inferiores a 60 anos, é a fórmula CG que apresenta os resultados mais fiáveis [28].

Os valores de ClCr obtidos pela fórmula de CG são sistematicamente mais baixos do que os de TFG obtidos pela fórmula de CKD-EPI, especialmente na população mais idosa, o que prova uma subestimação da TFG nos idosos quando usada a fórmula CG, o que pode resultar em falta de efetividade.

1.7.3 Influência do sexo

Para o sexo masculino é a fórmula MDRD que apresenta maior exatidão, enquanto que no sexo feminino é a fórmula CKD-EPI [24].

1.7.4 Influência do peso corporal e Índice de Massa Corporal (IMC)

Tanto a fórmula MDRD, como a CKD-EPI apresentam maior exatidão nos indivíduos com maior peso corporal/IMC, no entanto verifica-se o contrário com a fórmula de CG [24].

1.7.5 Influência de comorbilidades

Em situações de obesidade e caquexia, a fórmula CG não é exata e a de MDRD subestima a função renal em indivíduos com TFG normal alta. Em doentes com Diabetes *mellitus* tipo 2, a fórmula CG indica uma melhor função renal, enquanto que quando usada a fórmula MDRD, esta indica uma função renal pior [29].

De uma forma geral verifica-se que as fórmulas MDRD e CKD-EPI são mais exatas do que a CG para estimar a TFG [30,24].

Sendo de realçar que em idosos é a formula BIS que apresenta melhor capacidade preditiva da função renal [26].

Em suma, podemos reconhecer que as várias fórmulas não estão em concordância entre si no que respeita ao estado da função renal, o que nos permite concluir que não há uma fórmula que seja adequada a toda a população [17,29]. A fórmula ideal para o juste de dose de medicamentos têm de ter em conta as características individuais do doente [23] .

Objetivos

Como já mencionado anteriormente, verifica-se que as patologias renais são um problema atual e cada vez mais frequente. Desta forma, a identificação do estadio da doença e a sua classificação com elevada precisão tornam-se fulcrais, tanto para identificar a presença da doença, como para atrasar a sua evolução. Podemos também constatar, que a DRC pode afetar a eliminação de fármacos, sobretudo naqueles que sofrem uma excreção a nível renal. É por isso necessário efetuar um ajuste de dose correto de forma a evitar toxicidade ou efeito subterapêutico [10]. No entanto, é preciso realçar que ainda hoje a forma mais fácil e exequível de identificar esta patologia é através da estimativa da TFG, sendo esta estimada pelas formas enunciadas anteriormente.

Com este trabalho pretende-se avaliar a influência das diferentes fórmulas na estimativa da TFG e qual o impacto no ajuste de dose de medicamentos em doentes com insuficiência renal. Desta forma, podem enunciar-se algumas questões para as quais se procura obter uma resposta ao longo deste trabalho:

- Diferentes fórmulas conduzem ao mesmo valor de TFG?
- Se não, serão estas diferenças significativas?
- Qual o impacto na classificação e estadiamento da DRC?
- Conduzem a consequências no ajuste de dose dos medicamentos?

Metodologia

Estudo observacional, realizado em indivíduos com mais de 65 anos, admitidos em enfermarias de Medicina Interna de um hospital terciário.

Trata-se de um estudo inserido num projeto maior, com um total de 250 doentes, dos quais 50 foram aleatoriamente selecionados para a realização desta investigação específica.

Após assinatura do consentimento informado, foi feita a recolha dos dados clínicos dos doentes, nomeadamente informação sobre os seus diagnósticos ativos e história clínica prévia, e alguns parâmetros analíticos (por exemplo, valores de creatinina, sódio e potássio séricos). Esta recolha de dados foi realizada através da consulta dos seus processos clínicos, bem como avaliação da medicação crónica utilizada até ao momento da admissão hospitalar.

Relativamente à medicação utilizada pelos doentes, consultou-se o seu processo clínico e foi feita uma entrevista com os mesmos ou com os seus cuidadores/representantes legais, no sentido de confirmar a informação encontrada nos processos clínicos. Foi feito o levantamento de toda a medicação, prescrita e não prescrita, de utilização crónica e SOS. Para cada fármaco, foi identificada a respetiva denominação comum internacional, dosagem, forma farmacêutica, posologia e via de administração.

Depois de recolhidos os dados de todos os participantes, foram estimadas as TFG recorrendo às fórmulas de CG, MDRD e CKD-EPI, procedendo-se à classificação da DRC dos doentes de acordo com os resultados obtidos em cada uma, para analisar possíveis discrepâncias.

Posteriormente, nas tabelas terapêuticas de cada doente, foram identificados os fármacos que necessitavam de ajuste de dose no caso de DRC e foi feita a consulta dos respetivos Resumos das Características dos Medicamentos (RCMs), de forma a verificar se utilizando diferentes fórmulas para estimar a TFG se obtinham valores de ajuste de dose diferentes.

Resultados

Para a realização deste estudo utilizamos uma amostra de 50 doentes: 26 do sexo feminino, com uma média de idades de $83,92 \pm 7,99$ e 24 do sexo masculino com uma média de idades de $80,92 \pm 9,69$.

Após o cálculo da TGF dos doentes, os estadios de DRC obtidos em cada fórmula estão resumidos nas tabelas 4, 5, 6, 7, 8 e 9:

Tabela 4: Doentes no estadio G1 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

Estadiamento	G1 (normal ou alto) TFG ≥ 90		
Fórmulas	CG	MDRD	CKD-EPI
Nº de doentes	1	7	3
Doentes	33	22,29,33,37,38,40,46	33,38,40

Tabela 5: Doentes no estadio G2 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

Estadiamento	G2 (diminuição leve) $60 \leq \text{TFG} \leq 89$		
Fórmulas	CG	MDRD	CKD-EPI
Nº de doentes	13	13	15
Doentes	7,10,22,24,29,35,37,38,40,41,42,46,49	6,7,8,11,13,15,16,24,34,35,41,42,49	7,8,11,13,15,16,22,24,34,35,37,41,42,46,49

Tabela 6: Doentes no estadio G3a de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

Estadiamento	G3a (diminuição leve a moderada) $45 \leq \text{TFG} \leq 59$		
Fórmulas	CG	MDRD	CKD-EPI
Nº de doentes	7	11	10
Doentes	6,8,13,15,16,26,34	2,3,4,10,12,23,25,30,31,44,50	2,3,6,10,12,23,25,26,30,44

Tabela 7: Doentes no estadio G3b de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

Estadiamento	G3b (diminuição moderada a grave) $30 \leq \text{TFG} \leq 44$		
Fórmulas	CG	MDRD	CKD-EPI
Nº de doentes	18	9	8
Doentes	1,2,3,4,9,11,12,18,21,23,25,28,30,31,44,45,48,50	1,9,17,18,21,28,43,45,48	1,17,18,21,31,45,48,50

Tabela 8: Doentes no estadio G4 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

Estadiamento		G4 (diminuição grave) $15 \leq \text{TFG} \leq 29$		
Fórmulas	CG	MDRD	CKD-EPI	
Nº de doentes	10	5	7	
Doentes	5,17,19,20,27,32,36,39,43,47	20,27,32,39,47	5,20,27,28,32,39,47	

Tabela 9: Doentes no estadio G5 de acordo com as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

Estadiamento		G5 (insuficiência renal) $\text{TFG} < 15$		
Fórmulas	CG	MDRD	CKD-EPI	
Nº de doentes	1	3	3	
Doentes	14	14,19,36	14,19,36	

Na Figura 4 podem-se observar as discrepâncias nos estadiamentos usando as diferentes fórmulas.

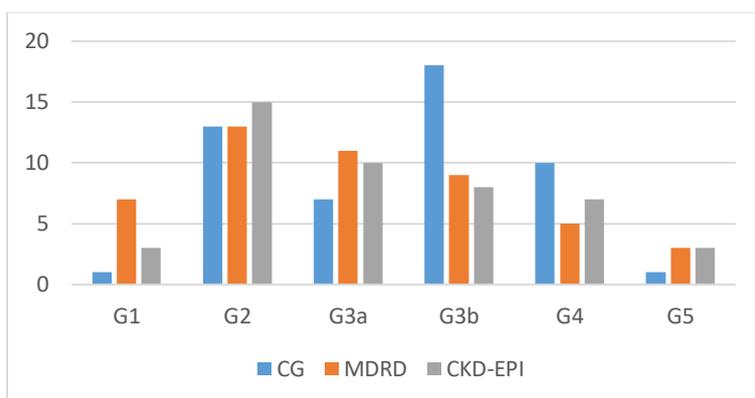


Figura 4: Número de doentes em cada estadiamento da DRC de acordo com a fórmula utilizada.

Posteriormente ao estadiamento da DRC dos doentes, foi feita uma análise dos fármacos utilizados nos mesmos que poderiam necessitar de ajuste de dose no caso de DRC e consultados os respetivos RCMs, tendo-se obtido os resultados compilados na Tabela 10 e na Figura 5 [31]-[204].

Tabla 10: Comparação entre o número de doentes a utilizar cada princípio ativo e o número de doentes com ajuste de doses diferentes.

Princípio activo	Doentes a utilizar	Doentes com ajustes diferentes
Acarbose	1	0
Ácido acetilsalicílico	10	1
Ácido alendrónico	1	1
Ácido alendrónico + Colecalciferol	1	1
Ácido aminocaproico	1	1
Alopurinol	2	0
Amoxicilina+Ácido clavulânico	1	0
Apixabano	7	0
Azilsartan + Clorotalidona	1	0
Baclofeno	1	1
Bisoprolol	8	0
Brinzolamida	1	0
Carbonato de Cálcio + Colecalciferol	2	2
Clorazepato dipotássico	1	1
Clorotalidona	2	0
Colecalciferol	2	0
Dabigatranol	2	1
Digoxina	1	1
Edoxabano	1	1
Enalapril	2	0
Enoxaparina	3	2
Espironolactona	4	0
Fenobarbital	1	0
Fenofibrato	1	1
Gabapentina	3	0
Gliclazida	2	0
Glimepirida	1	0
Ibuprofeno	1	0
Indapamida	3	0
Indapamida + Amlodipina	1	0
Insulina aspártico (solúvel + protamina)	2	2
Insulina aspártico (solúvel + protamina)	1	1
Insulina glargina	5	5
Insulina glulisina	1	1
Insulina humana (solúvel + isofânica)	1	1
Lercanidipina	1	0
Liraglutido	1	0
Lisinopril	1	1
Lisinopril + Amlodipina	2	1
Losartan + Hidroclorotiazida	1	0

Memantina	1	0
Metformina	6	3
Metformina + Sitagliptina	2	0
Metformina + Vildagliptina	1	0
Metoclopramida	2	0
Metoclopramida	2	0
Metotrexato	1	0
Midazolam	1	0
Mirtazapina	6	2
Naproxeno	1	1
Nebivolol	1	0
Olmesartan + Amlodipina	1	0
Oxazepam	1	0
Paracetamol	9	4
Paroxetina	1	0
Pentoxifilina	3	0
Perindopril	7	2
Perindopril + Amlodipina	1	0
Perindopril + Indapamida + Amlodipina	1	1
Pitavastatina	1	0
Pregabalina	1	0
Ramipril	4	1
Rilmenidina	3	0
Risedronato de sódio	1	0
Risperidona	4	3
Rivaroxabano	1	1
Ropinirol	1	0
Sacubitril + Valsartan	1	0
Silodosina	2	0
Tapentadol	1	0
Tiaprida	1	0
Tramadol	2	1
Tramadol + Paracetamol	4	0
Trimetazidina	1	0
Valsartan + Hidroclorotiazida	1	0
Vildagliptina	3	1
TOTAL	168	47

Serão os ajuste de dose iguais usando as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI?

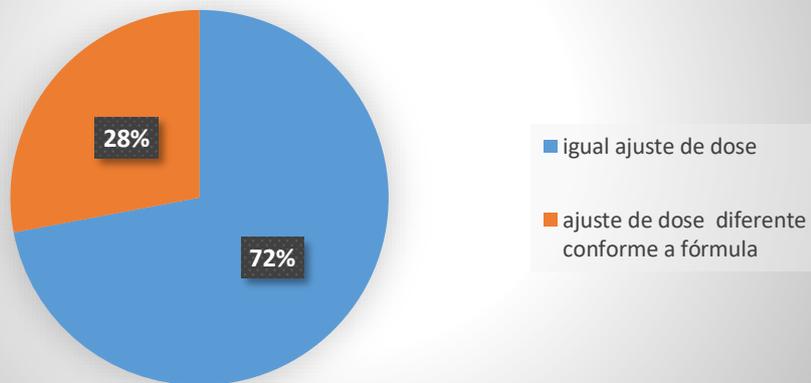


Figura 5: Ajustes de doses usando as fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

Discussão e Conclusões

Analisando os resultados expostos na Tabela I (em anexo) percebe-se que, para o mesmo doente, usando fórmulas diferentes, obtemos estimativas de TFG diferentes, ou seja, não existe concordância entre estas. Nesta análise constata-se ainda que, em mais de metade dos doentes, a fórmula CG apresentou menor estimativa de TFG quando comparada com as fórmulas MDRD e CKD-EPI, isto é, a utilização da fórmula CG poderá levar a uma maior necessidade de ajuste de dose.

Para avaliar o possível impacto clínico destes resultados é necessário perceber se estas discrepâncias se refletem na classificação do doente, ou seja, se a utilização das diferentes fórmulas de cálculo da TGF no mesmo doente leva a uma classificação de DRC diferente. Analisando as Tabelas 4, 5, 6, 7, 8 e 9 percebe-se que a classificação do doente no estadiamento de DRC difere dependendo da fórmula usada para estimar a TFG.

Sabendo que a utilização de fórmulas diferentes leva a discordância na estimativa da TFG e consequentemente na classificação do doente, fomos analisar de que forma a utilização de diferentes fórmulas pode conduzir a diferentes ajustes de dose dos medicamentos utilizados pela população estudada. Para isso, para cada doente fomos verificar a necessidade de ajuste dose de medicação, de acordo com as diferentes estimativas da TFG obtidas usando cada fórmula o que é apresentado na Tabela 10. De um total de 168 doentes a utilizarem medicamentos que necessitam de ajuste de dose, verificou-se que 28% obtêm um ajuste de dose diferente. Podemos concluir que estas diferenças resultam das diferentes variáveis das fórmulas, pois como mencionado anteriormente verifica-se que a fórmula de CG tende a subestimar a TFG, a fórmula de MDRD não permite identificar doentes em estadiamentos precoces, em que as TFG são mais altas tal como a fórmula de CKD-EPI.

A nível do ajuste de dose, a concordância foi elevada, mas é preciso ter em conta que na prática clínica pequenas discrepâncias na estimativa da TFG em doentes renais podem ser cruciais no ajuste de dose de medicamentos, já que uma subestimação da TFG pode conduzir a um efeito subterapêutico mas uma sobrestimação também pode acarretar consequências graves como toxicidade e reações adversas. Por conseguinte, apesar de 28% parecer um valor razoável temos de concluir que as diferentes fórmulas originam divergências significativas que conduzem a erros no ajuste de dose, que podem ser decisivas para o doente renal, sobretudo quando se tratam de medicamentos com margem terapêutica estreita e quando os valores de TFG se situam no limiar dos intervalos (por exemplo quando é necessário reduzir a dose de um medicamento para uma TFG de 30 mL/min e a TFG estimada é de 29 mL/min), nestes casos será necessário utilizar um método confirmativo. Além destes fatores, verifica-se que o ajuste de dose no RCM é realizado maioritariamente tendo por base a fórmula de CG não

sendo, de todo a fórmula mais utilizada na prática agravando assim as discrepâncias e o aumento dos ajustes de doses incorretos.

O papel do farmacêutico

A variação nas estimativas da TFG pode criar alguma insegurança nos profissionais de saúde, pois facilmente pode conduzir a erros no ajuste de dose dos medicamentos. Neste sentido é fundamental a integração do farmacêutico nas equipas multidisciplinares, cooperando com médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, uma vez que, sendo o farmacêutico o especialista do medicamento, pode contribuir de forma ativa na avaliação da adequação dos fármacos e das doses administradas nos doentes com DRC. Desta forma, o farmacêutico tem um papel fundamental na minimização de reações adversas e toxicidade bem como na otimização do uso do medicamento.

Contudo não é apenas na integração das equipas que o farmacêutico pode cooperar para o ajuste de dose correto. A disponibilização de serviços farmacêuticos, nomeadamente a revisão da medicação, que é um serviço estruturado que tem como objetivo avaliar periodicamente e sistematicamente a medicação dos doentes, para garantir a otimização do uso dos medicamentos e melhorar os resultados em saúde, assim como detetar problemas relacionados com o processo de uso do medicamento e recomendações de forma a garantir a necessidade mas também o aumento da efetividade e segurança da medicação e evidentemente detetar ajustes incorretos, prevenir e resolver estas situações [205,206,207].

Bibliografia

- [1] BASILE, D. P.; ANDERSON, M. D.; SUTTON, T. A. - **Pathophysiology of acute kidney injury**. *Comprehensive Physiology*, 2:2 (2012) 1303–1353.
- [2] KELLUM, J. A. *et al.* - **Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury**. *Kidney International Supplements*, 2:1 (2012) 1–138.
- [3] XIONG, J. *et al.* - **The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis**. *Scientific Reports*, 5:November (2015) 1–9.
- [4] KOZA, Y. - **Acute kidney injury: Current concepts and new insights**. *Journal of Injury and Violence Research*, 8:1 (2014) 58–62.
- [5] SATO, Y.; YANAGITA, M. - **Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression**. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 315:6 (2018) F1501–F1512.
- [6] MILIK, A.; HRYNKIEWICZ, E. - **On translation of LD, IL and SFC given according to IEC-61131 for hardware synthesis of reconfigurable logic controller**. *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)*, 19:1 (2014) 4477–4483.
- [7] NG, J. K. C.; LI, P. K. T. - **Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it?** *Nephrology*, 23:(2018) 116–120.
- [8] THOMAS, R.; KANSO, A.s; SEDOR, J. R. - **Chronic Kidney Disease and Its Complications**. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 35:2 (2008) 329–344.
- [9] LEVEY, A. S.; INKER, L. A. - **Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review**. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102:3 (2017) 405–419.
- [10] AMER, M. *et al.* - **Analysis of drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease**. *European Journal of Clinical Pharmacy*, 20:6 (2018) 312–317.
- [11] LEVEY, A. S.; INKER, L. A.; CORESH, Josef - **Narrative Review GFR Estimation: From Physiology to Public Health INTRODUCTION AND CURRENT APPLICATIONS**. *American Journal of Kidney Diseases*, 63:5 (2014) 820–834.
- [12] SCHWARTZ, G. J.; WORK, D. F. - **Measurement and estimation of GFR in children and adolescents**. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4:11 (2009) 1832–1843.

- [13] SCHAEFFNER, E. - **Determining the Glomerular Filtration Rate—An Overview.** *Journal of Renal Nutrition*, 27:6 (2017) 375–380.
- [14] HUIDOBRO E, J. P.; TAGLE, Rodrigo; GUZMÁN, Ana María - **Estimation of glomerular filtration rate with creatinine.** *Revista Medica de Chile*, 146:3 (2018) 344–350.
- [15] DELANAYE, P.; CAVALIER, E.; POTTEL, H. - **Serum Creatinine: Not so Simple!** *Nephron*, 136:4 (2017) 302–308.
- [16] BAERDEMAEKER, L. E. C. DE; MORTIER, E. P.; STRUYS, M. M. R. F. - **Pharmacokinetics in obese patients.** *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 4:5 (2004) 152–155.
- [17] VINODH KUMAR, B.; MOHAN, T. - **Retrospective comparison of estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and cockcroft-gault with 24 hour urine creatinine clearance.** *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11:5 (2017) BC09-BC12.
- [18] RAMAN, M. *et al.* - **Estimating renal function in old people: an in-depth review.** *International Urology and Nephrology*, 49:11 (2017) 1979–1988.
- [19] GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. - **Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal?** *Brazilian Journal of Nephrology*, 33:2 (2011) 261–267.
- [20] MANDELLI, S. *et al.* - **Mortality prediction in the oldest old with five different equations to estimate glomerular filtration rate: The Health and Anemia population-based study.** *PLoS ONE*, 10:8 (2015) 1–16.
- [21] BUKABAU, J. B. *et al.* - **Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction.** *PLoS ONE*, 13:3 (2018) 1–14.
- [22] LOPES, M. B. *et al.* - **Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians.** *BMC Nephrology*, 14:1 (2013) 1–9.
- [23] DELANAYE, P. *et al.* - **Discrepancies between the Cockcroft–Gault and Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Equations: Implications for Refining Drug Dosage Adjustment Strategies.** *Clinical Pharmacokinetics*, 56:2 (2017) 193–205.

- [24] MICHELS, W. M. *et al.* - **Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5:6 (2010) 1003–1009.
- [25] FLORKOWSKI, C. M.; CHEW-HARRIS, J. S. C. - **Methods of estimating GFR - Different equations including CKD-EPI.** *Clinical Biochemist Reviews*, 32:2 (2011) 75–79.
- [26] INTRAHOSPITALARIO, S. *et al.* - **Revista Española de Cardiología Resumen.** 70:Supl I (2017) 58–59.
- [27] E.S., S. *et al.* - **Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older.** *Annals of Internal Medicine*, 157:7 (2012) 471–481.
- [28] DIAMANDOPOULOS, A.; GOUDAS, P.; ARVANITIS, A. - **Comparison of estimated creatinine clearance among five formulae (Cockcroft-Gault, Jelliffe, Sanaka, simplified 4-variable MDRD and DAF) and the 24hours-urine-collection creatinine clearance.** *Hippokratia*, 14:2 (2010) 98–104.
- [29] FABBIAN, F.; PRIORI, D.; GIORGI, A. DE - **Should physicians always rely on estimated glomerular filtration rate without knowing the equation?** *Clinical Interventions in Aging*, 12 (2017) 1309–1310.
- [30] BRISTOL, U. W. E.; SHEA, D. O. - **Systematic review Systematic review Tasks.** 313:8 (2015) 837–846.
- [31] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento-Nexium® (20 mg, 40 mg), comprimidos gastroresistentes.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=594782&tipo_doc=rcm
- [32] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento-Calcitab® (1500 mg), comprimidos para mastigar.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29586&tipo_doc=rcm
- [33] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Aerius® (5 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aerius-epar-product-information_pt.pdf
- [34] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Folifer® (1 mg + 90 mg), comprimido revestido por película.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44677&tipo_doc=rcm

- [35] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Zurim® (100 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=618662&tipo_doc=rcm
- [36] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Duphalac® (10 g/ 15 ml), xarope.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2114&tipo_doc=rcm
- [37] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento-Timoglau (2,5 mg/ml; 5 mg/ml), colírio, solução.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=24362&tipo_doc=rcm
- [38] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Coversyl® (5 mg), comprimidos orodispersíveis.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51356&tipo_doc=rcm
- [39] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Primperan® (10 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10881&tipo_doc=rcm
- [40] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento-Lasix® (40 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=621862&tipo_doc=rcm
- [41] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Beta-histina Aurobindo^{MG} (8 mg, 16 mg, 24 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=589666&tipo_doc=rcm
- [42] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Sertralina Alter^{MG} (50 mg, 100 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42029&tipo_doc=rcm
- [43] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Lixiana® (15 mg, 30 mg, 60 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_pt.pdf

- [44] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Valium® (5 mg, 10 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=600902&tipo_doc=rcm
- [45] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Quetiapina Aurobindo^{MG} (25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46702&tipo_doc=rcm
- [46] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- AAS® (150 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=49900&tipo_doc=rcm
- [47] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Nebilet® (5 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4380&tipo_doc=rcm
- [48] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Alprazolam Basi^{MG} (0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36395&tipo_doc=rcm
- [49] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento-Bialminal® (100 mg) e Bialminal Forte® (200 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1020&tipo_doc=rcm
- [50] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Bem-u-ron® (1 g), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38279&tipo_doc=rcm
- [51] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Fluimucil® (600 mg), comprimido efervescente.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=611903&tipo_doc=rcm
- [52] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Rivotril® (0,5 mg; 2 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=593743&tipo_doc=rcm
- [53] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Filotempo® (225 mg), comprimidos de libertação prolongada.** [Acedido 7 de março 2020].

Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3409&tipo_doc=rcm

[54] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Bunil[®] (25 mg, 50 mg) comprimido revestido.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1274&tipo_doc=rcm

[55] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Concor IC[®] (2,5 mg), comprimido revestido por película** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32929&tipo_doc=rcm

[56] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Buprenorfina Aurovitas^{MG} (70 microgramas/h), sistema transdérmico.** [Acedida 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48098&tipo_doc=rcm

[57] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ciprallex[®] (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 7 março de 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34880&tipo_doc=rcm

[58] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Mirtazapina Generis^{MG} (15 mg, 30 mg, 45 mg), comprimidos revestidos por película).** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=610142&tipo_doc=rcm

[59] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ansilor[®] (1 mg; 2,5 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março de 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=471&tipo_doc=rcm

[60] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Cordarone[®] (200 mg), comprimidos.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37278&tipo_doc=rcm

[61] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Nolotil[®] (575 mg), cápsulas.** [Acedido a 7 março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2769&tipo_doc=rcm

[62] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Sucralfato Mylan^{MG} (1000 mg/ 5 ml), suspensão oral.** [Acedido 7 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35803&tipo_doc=rcm

- [63] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Pantoc[®] (20 mg, 40 mg), comprimidos gastrorregistentes.** [Acedido a 7 de março de 2020]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5111&tipo_doc=rcm
- [64] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Concor[®] (5 mg, 10 mg), comprimido revestido.** [Acedido 7 março de 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52973&tipo_doc=rcm
- [65] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Galvus[®] (50 mg), comprimidos.** [Acedido 7 março de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information_pt.pdf
- [66] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Eliquis[®] (2,5 mg), comprimido revestido por película.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf
- [67] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Risperdal[®] (0,5 mg; 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39901&tipo_doc=rcm
- [68] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Atorvastatina Farnoz^{MG} (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg), comprimidos revestidos por película).** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43111&tipo_doc=rcm
- [69] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Spiriva Respimat[®] (2,5 microgramas), solução para inalação.** [Acedido 14 de março de 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42521&tipo_doc=rcm
- [70] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Lantus[®] (100 unidades/ml), solução injetável.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_pt.pdf
- [71] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Pradaxa[®] (75 mg), cápsulas.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_pt.pdf

- [72] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Pulmicort Turbohaler® (200 microgramas, 400 microgramas), pó para inalação.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37362&tipo_doc=rcm
- [73] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Telmisartan Actavis^{MG} (20 mg), comprimidos.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/telmisartan-actavis-epar-product-information_pt.pdf
- [74] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Rytmonorm® (150 mg, 300 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7677&tipo_doc=rcm
- [75] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Epsicaprom® (3000 mg), pó para solução oral.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3048&tipo_doc=rcm
- [76] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Dulcolax® (5 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 14 março de 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2863&tipo_doc=rcm
- [77] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Eutirox® (25-200 microgramas), comprimidos.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31940&tipo_doc=rcm
- [78] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Lanoxin® (0,25 mg; 0,125 mg) comprimidos e (0,25 mg/ml), solução para perfusão.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4893&tipo_doc=rcm
- [79] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Cloreto de Potássio Sandoz^{MG} (600 mg), comprimidos de libertação prolongada.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51433&tipo_doc=rcm
- [80] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Monoprost® (50 microgramas/ml), colírio, solução.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48267&tipo_doc=rcm

- [81] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Siccafluid® (2,5 mg/g), gel oftálmico.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29470&tipo_doc=rcm
- [82] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Hygroton® (50 mg), comprimidos.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=621324&tipo_doc=rcm
- [83] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Omeprazol Basi^{MG} (20 mg), cápsulas gastroresistentes.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=604025&tipo_doc=rcm
- [84] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Diovan® (40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44818&tipo_doc=rcm
- [85] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Cymerion® (10 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50811&tipo_doc=rcm
- [86] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Atarax® (25 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=607943&tipo_doc=rcm
- [87] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Digassim® (20 mg) cápsulas.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34717&tipo_doc=rcm
- [88] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Molinar® (22400 U.I), comprimidos revestidos por película).** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=54014&tipo_doc=rcm
- [89] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Folcil® (5 mg), comprimidos.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3600&tipo_doc=rcm
- [90] EMA –**Resumo das Características do Medicamento- Azopt® (10 mg/ml), colírio, suspensão.** [Acedido 14 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azopt-epar-product-information_pt.pdf

- [91] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Humulin® (100 U.I/ml), suspensão injetável em cartucho** [Acedido 14 março de 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4346&tipo_doc=rcm
- [92] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Victoza® (6 mg/ml), solução injetável em caneta pré-cheia.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pt.pdf
- [93] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Locoid® (1mg/g), creme.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5157&tipo_doc=rcm
- [94] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Bilaxten® (20 mg), comprimidos.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50275&tipo_doc=rcm
- [95] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Amlodipina Ciclum^{MG} (5 mg, 10 mg), comprimidos.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53993&tipo_doc=rcm
- [96] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ferro-Tardyfer[®], comprimidos de libertação prolongada.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8285&tipo_doc=rcm
- [97] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Permadoze Oral® (1 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6816&tipo_doc=rcm
- [98] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Lansoprazol Sandoz^{MG} (15 mg, 30 mg), cápsulas gastrorresistentes.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56512&tipo_doc=rcm
- [99] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Cozaar® (12,5 mg; 50 mg; 100 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 15 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52161&tipo_doc=rcm

- [100] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Plaquetal® (250 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6930&tipo_doc=rcm
- [101] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Lexotan® (1,5 mg; 3 mg; 6 mg), comprimidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8843&tipo_doc=rcm
- [102] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Binosto® (70 mg), comprimidos efervescentes.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41875&tipo_doc=rcm
- [103] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Trental® (400 mg), comprimidos de libertação modificada.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8666&tipo_doc=rcm
- [104] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Pravacol® (20 mg, 40 mg), comprimidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50586&tipo_doc=rcm
- [105] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Catalip® (200 mg), cápsulas.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=57112&tipo_doc=rcm
- [106] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ezetrol® (10 mg), comprimidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=609308&tipo_doc=rcm
- [107] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Herbesser® (60 mg, 90 mg), comprimidos de libertação prolongada.** [Acedido a 16 de março de 2020]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4199&tipo_doc=rcm
- [108] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Edarclor® (40 mg + 12,5 mg; 40 mg + 25 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=590461&tipo_doc=rcm
- [109] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ramipril Farmoz^{MG} (1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg), cápsulas.** [Acedido 16 de março 2020].

Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=54990&tipo_doc=rcm

[110] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Carvedilol Coronat^{MG} (6,25 mg; 25 mg), comprimidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=591446&tipo_doc=rcm

[111] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Nitradisc[®] (5 mg/24h; 10 mg/24h), sistema transdérmico.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30116&tipo_doc=rcm

[112] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Triticum[®] (100 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56946&tipo_doc=rcm

[113] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Risidon[®] (250 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3975&tipo_doc=rcm

[114] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Vastarel[®] LM (35 mg) comprimidos de libertação modificada.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53947&tipo_doc=rcm

[115] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Xarelto[®] (15 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=642152&tipo_doc=rcm

[116] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Glucobay[®] (50 mg, 100 mg), comprimidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44725&tipo_doc=rcm

[117] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Randutil 90 Retard[®] (90 mg), cápsulas de libertação prolongada.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7358&tipo_doc=rcm

- [118] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Dalmadorm[®] (30 mg), cápsulas.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: [http://app7 .infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5732&tipo_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5732&tipo_doc=rcm)
- [119] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ecapril^{MG} (5 mg, 20 mg), comprimidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10229&tipo_doc=rcm
- [120] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Enalapril Ciclum^{MG} (5 mg, 20 mg), comprimidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1689&tipo_doc=rcm
- [121] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Dormicum[®] (15 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2801&tipo_doc=rcm
- [122] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Actonel[®] (35 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34756&tipo_doc=rcm
- [123] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Lovenox[®], solução injetável.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=622824&tipo_doc=rcm
- [124] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Legofer[®] (800 mg/15 ml), solução oral.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1471&tipo_doc=rcm
- [125] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Trajenta[®] (5 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_pt.pdf
- [126] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Apidra (100 unidades/ml), solução injetável.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information_pt.pdf
- [127] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Axura[®] (10 mg, 20 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 16 de março 2020]. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/axura-epar-product-information_pt.pdf

[128] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Medipax® (5 mg, 10 mg, 15 mg), cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5392&tipo_doc=rcm

[129] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Naprosyn® (500 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56058&tipo_doc=rcm

[130] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Risperdal® (0,5 mg; 1 mg; 2mg; 3 mg; 4 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39901&tipo_doc=rcm

[131] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Buscopan® (10 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 17 março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1288&tipo_doc=rcm

[132] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Imodium® (2 mg), cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=623002&tipo_doc=rcm

[133] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Sodolac® (400 mg), cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2861&tipo_doc=rcm

[134] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Palexia® (50 mg, 75 mg, 100 mg), comprimidos revestidos por películas.** [Acedido 17 março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=49427&tipo_doc=rcm

[135] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Dulcogotas® (7,5 mg/ml), gotais orais, solução.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4083&tipo_doc=rcm

[136] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Inderal® (10 mg, 40 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10157&tipo_doc=rcm

- [137] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Proscar® (5 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44923&tipo_doc=rcm
- [138] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Haldol® (2mg/ml), solução oral.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4121&tipo_doc=rcm
- [139] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Clopidogrel toLife^{MG} (75 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=49903&tipo_doc=rcm
- [140] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Silodyx® (4 mg, 8 mg) cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=636183&tipo_doc=rcm
- [141] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Lepicortinolo® (5 mg), comprimido.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4971&tipo_doc=rcm
- [142] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Livazo® (1 mg, 2 mg, 4 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47913&tipo_doc=rcm
- [143] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Brisovent Diskus® (500 microgramas/dose) pó para inalação.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1180&tipo_doc=rcm
- [144] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ledertrexano® (2,5 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4938&tipo_doc=rcm
- [145] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Hyperium® (1 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4377&tipo_doc=rcm
- [146] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Tansulosina Teva^{MG} (0,4 mg) cápsulas de libertação modificada.** [Acedido 17 de março 2020].

Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38888&tipo_doc=rcm

[147] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Glimeperida toLife^{MG} (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020].

Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43772&tipo_doc=rcm

[148] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Cloxam[®] (2 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6378&tipo_doc=rcm

[149] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Corlantor[®] (5 mg, 7,5 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/corlantor-epar-product-information_pt.pdf

[150] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Atrovent PA[®] (20 microgramas/ dose), solução pressurizada para inalação.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45466&tipo_doc=rcm

[151] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Aldactone[®] (25 mg, 100 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36310&tipo_doc=rcm

[152] EMA –**Resumo das Características do Medicamento- Lyrica[®] (25 mg, 50 mg, 75 mg, 10 mg, 150 mg, 200 mg, 225mg, 300 mg), cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_pt.pdf

[153] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ursofalk[®] (250 mg) cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=576460&tipo_doc=rcm

[154] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Tecnosal[®] (300 mg) cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8329&tipo_doc=rcm

- [155] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Actrapid® (400 U.I, 100 U.I), solução injetável.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actrapid-epar-product-information_pt.pdf
- [156] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Tramadol Aurovitas^{MG} (50 mg) cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43525&tipo_doc=rcm
- [157] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Gabapentina toLife^{MG} (100 mg, 300 mg, 400 mg), cápsulas.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43140&tipo_doc=rcm
- [158] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Fludex® (2,5 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3534&tipo_doc=rcm
- [159] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Tercian® (40 mg/ml), gotas orais, solução.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8392&tipo_doc=rcm
- [160] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Abstral® (100, 200, 300, 400, 600, 800 microgramas), comprimido sublingual.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42334&tipo_doc=rcm
- [161] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Durogesic® (12, 25, 50, 75, 100 microgramas/h), sistema transdérmico.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44564&tipo_doc=rcm
- [162] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Aprovel® (75 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aprovel-epar-product-information_pt.pdf
- [163] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Varfine® (5 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm
- [164] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Zanali® (10 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51744&tipo_doc=rcm

- [165] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Lioresal® (10 mg, 25 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=589242&tipo_doc=rcm
- [166] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Diamicon LM® (30 mg), comprimidos de libertação modificada.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31665&tipo_doc=rcm
- [167] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Tiapridal® (100 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42017&tipo_doc=rcm
- [168] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento Imdur® (60 mg), comprimidos de libertação prolongada.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4434&tipo_doc=rcm
- [169] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Paroxetina Aurovitas^{MG} (20 mg, 30 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36428&tipo_doc=rcm
- [170] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Serenal® (15 mg), comprimidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7843&tipo_doc=rcm
- [171] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Eprosartan Mylan^{MG} (400 mg, 600 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55311&tipo_doc=rcm
- [172] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Adalat CR® (60 mg), comprimidos de libertação prolongada.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=100&tipo_doc=rcm
- [173] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Brufen® (600 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1259&tipo_doc=rcm

- [174] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ropinirol Teva^{MG} (0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44783&tipo_doc=rcm
- [175] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Hidantina[®] (100 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 17 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4245&tipo_doc=rcm
- [176] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Folifer[®] (1 mg + 90 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44677&tipo_doc=rcm
- [177] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Brisomax Diskus[®] (100 + 50 microgramas/dose, 250 + 50 microgramas/dose, 500 + 50 microgramas/dose), pó para inalação.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=583361&tipo_doc=rcm
- [178] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Amlodipina+ Olmersartan medoxomilo Krka^{MG}(5 mg+20 mg, 5mg + 40 mg, 10 mg+ 40 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=627523&tipo_doc=rcm
- [179] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Lisonorm[®] (20 mg + 5 mg), comprimidos.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52934&tipo_doc=rcm
- [180] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Flutiform[®] (250 microgramas/10 microgramas), suspensão pressurizada para inalação.** [Acedido 20 março de 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51232&tipo_doc=rcm
- [181] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Sinemet[®] (25 mg + 100 mg, 25 mg + 250 mg), comprimidos.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=585181&tipo_doc=rcm
- [182] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Neurobion[®] (0,2 mg + 200 mg + 100 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de

março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6043&tipo_doc=rcm

[183] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Brimica Genuair® (340 microgramas/ 12 microgramas), pó para inalação.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brimica-genuair-epar-product-information_pt.pdf

[184] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Airflusal Forspiro® (50 microgramas + 250 microgramas, 50 microgramas + 500 microgramas), pó para inalação.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=583361&tipo_doc=rcm

[185] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Zaldiar® (37,5 mg/325Mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=54031&tipo_doc=rcm

[186] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Valsartan + Hidroclorotiazida Aurovitas^{MG} (320 mg+ 25 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38480&tipo_doc=rcm

[187] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Calcitab D® (1500 mg + 400 U.I), comprimidos orodispersíveis.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=19795&tipo_doc=rcm

[188] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Efficib® (50 mg + 850 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/efficib-epar-product-information_pt.pdf

[189] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Sedoxil (1 mg), comprimidos.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56548&tipo_doc=rcm

[190] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Assime Turbhaler® (160 microgramas/ 4,5 microgramas), pó para inalação.** [Acedido 20

de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32435&tipo_doc=rcm

[191] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Triplixam[®] (5 mg/1,25 mg/ 10 mg; 10 mg/1,25 mg/ 5 mg; 10 mg/1,25 mg/ 10 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=587769&tipo_doc=rcm

[192] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Spiolto Respimat[®] (2,5 microgramas/2,5 microgramas), solução para inalação.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=586781&tipo_doc=rcm

[193] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Ultibro Brrezhaler[®] (85microgramas/43 microgramas), pó para inalação.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultibro-brezhaler-epar-product-information_pt.pdf

[194] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- OsvaRen[®] (435 mg/ 235 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44318&tipo_doc=rcm

[195] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Cozaar Plus[®] (50 mg+12,5 mg, 100 mg + 12,5 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53842&tipo_doc=rcm

[196] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Coveram[®] (5mg + 5 mg, 5 mg +10 mg, 10 mg +5 mg, 10 mg +10 mg), comprimidos.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44344&tipo_doc=rcm

[197] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Bekunis[®] (5 mg + 105 mg), comprimidos revestidos** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=855&tipo_doc=rcm

[198] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Betamox[®] (500 mg + 125 mg), comprimidos revestidos.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55272&tipo_doc=rcm

- [199] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Exforge® (5 mg/80 mg, 5 mg/ 160 mg, 10 mg/160 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=593201&tipo_doc=rcm
- [200] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Fosavance® (70 mg/2.800UI, 70 mg/5.600 UI), comprimidos.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=646024&tipo_doc=rcm
- [201] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Entresto® (24 mg +26 mg, 49 mg + 51 mg, 97 mg +103 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_pt.pdf
- [202] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Azarga® (10mg/ml + 5 mg/ml), colírio, suspensão.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azarga-epar-product-information_pt.pdf
- [203] INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento- Ferro-Tardyfern Fol® (247,25 mg + 0,35 mg), comprimidos de libertação prolongada.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3389&tipo_doc=rcm
- [204] EMA - **Resumo das Características do Medicamento- Icandra® (50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg), comprimidos revestidos por película.** [Acedido 20 de março 2020]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/icandra-epar-product-information_pt.pdf
- [205] VIANA, A. L. - **Hemodiálise e o Papel do Farmacêutico.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 9:2017) 107–111.
- [206] CLYNE, W.; BLENKINSOPP, A.; SEAL, R. - **A guide to medication review 2008.** National Prescribing Centre (NPC). (2008) 1–38.
- [207] GRIESE-MAMMEN, N.; HERSBERGER, KE.; MESSERLI, M.; LEIKOLA, S.; HORVAT, N.;VAN MIL, JWF.; KOS, M.: - **PCNE definition of medication review: reaching agreement** Int J Clin Pharm 40, 1199-1208 (2018).

Anexo

Anexo I-Esta tabela apresenta os dados de cada doente que foram utilizados para estimar a TFG recorrendo às diferentes fórmulas

ID	Nome	Ano	Idade	Sexo	Peso	Altura	Cr	CG	MDRD	CKD-EPI
1	MDJR	1938	80	0	80,00	155	1,46	39,00	36,60	33,60
2	HCA	1931	87	0	67,00	165	1,04	40,00	53,30	48,30
3	MEAD	1928	90	0	65,00	155	1,04	37,00	52,90	47,30
4	MFR	1924	94	0	63,00	164	1,06	32,00	51,30	44,90
5	LCM	1927	91	0	55,00	155	1,70	19,00	29,90	25,90
6	MIA	1921	97	0	75,00	160	0,85	45,00	65,80	57,40
7	MAPC	1938	80	0	68,00	159	0,84	57,00	69,30	65,60
8	MNTAS	1931	87	0	70,00	162	0,83	53,00	69,10	63,40
9	MIFB	1933	85	0	80,00	160	1,59	33,00	32,80	29,30
10	MJMJ	1951	67	0	96,60	149	1,18	71,00	48,60	47,70
11	IAG	1925	93	0	45,00	150	0,69	36,00	84,40	75,00
12	AMMSFDTG	1934	84	0	48,00	158	1,05	30,00	53,10	48,70
13	FSOR	1937	81	0	62,00	155	0,76	57,00	77,60	73,60
14	MMDPSM	1936	82	0	55,00	154	3,18	12,00	14,80	12,90
15	MFRPS	1944	74	0	55,80	150	0,78	56,00	76,70	74,90
16	MLJA	1931	87	0	62,00	163	0,82	47,00	70,10	64,30
17	ICO	1923	95	0	53,00	145	1,37	21,00	38,10	32,70
18	MDBAS	1937	81	0	73,00	153	1,31	39,00	41,40	38,10
19	MVCM	1937	81	0	80,00	160	3,18	18,00	14,90	13,00
20	EHES	1937	81	0	90,00	164	2,14	29,00	23,50	21,00
21	AVSMT	1922	96	0	78,00	165	1,26	32,00	41,80	35,90
22	MLLP	1944	74	0	54,00	164	0,63	67,00	98,20	88,40
23	MTNP	1944	74	0	45,00	160	1,06	33,00	53,90	51,70
24	LCR	1946	72	0	70,00	165	0,77	73,00	78,30	77,10
25	CCMS	1933	85	0	68,00	163	1,05	42,00	52,90	48,40
26	PSTL	1944	74	1	62,00	170	1,26	45,00	59,50	55,80
27	AGL	1937	81	1	86,00	173	2,98	24,00	21,60	18,80
28	MAMS	1946	72	1	90,00	177	2,28	37,00	30,20	27,60
29	AMV	1931	87	1	72,00	174	0,61	87,00	132,90	89,80
30	EFS	1931	87	1	59,00	162	1,30	33,00	55,50	49,10
31	ALM	1929	89	1	73,00	175	1,49	35,00	47,20	41,00
32	JASP	1950	68	1	81,00	167	3,30	25,00	19,90	18,20
33	MNT	1945	73	1	78,00	163	0,63	115,00	132,70	97,80
34	JNRL	1945	73	1	64,50	159	1,09	55,00	70,50	67,00
35	DGP	1935	83	1	75,00	174	0,89	67,00	86,80	79,10
36	OL	1934	84	1	83,00	171	4,12	16,00	14,80	12,40
37	JABR	1939	79	1	68,00	170	0,72	80,00	111,90	88,70
38	IJROB	1952	66	1	48,00	167	0,63	78,00	135,40	102,70
39	ASP	1923	95	1	77,00	160	2,60	19,00	24,50	20,10
40	JMTF	1949	69	1	66,00	168	0,80	81,00	101,90	91,10
41	JR	1939	79	1	79,00	159	1,03	65,00	74,00	68,80
42	JCPM	1946	72	1	75,00	176	0,98	72,00	79,90	76,70
43	EFR	1918	100	1	65,00	165	1,85	20,00	35,90	29,20
44	FMD	1924	94	1	60,00	162	1,29	30,00	55,10	47,10
45	MMC	1927	91	1	89,80	169	1,87	33,00	36,20	30,70
46	AR	1934	84	1	64,00	167	0,75	66,00	105,50	84,20
47	JMG	1929	89	1	68,00	170	2,63	18,00	24,50	20,60
48	AQM	1946	72	1	88,00	172	2,12	39,00	32,80	30,20
49	JC	1948	70	1	85,00	177	1,12	74,00	68,90	66,20
50	AMD	1926	92	1	67,00	168	1,46	31,00	48,00	41,20