



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Diogo Amaro da Costa Correia Clemente



2021-2022



Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Diogo Amaro da Costa Corriça Clemente

Farmácia Cristo Rei

dezembro de 2021 a março de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Ana Maciel Miranda Cruz

abril de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 4 de abril de 2022

Diogo Amaro da Costa Correia Clemente

Agradecimentos

Primeiramente, e como não poderia deixar de acontecer, gostaria de agradecer ao meu Pai e à minha Mãe, por todo o apoio não só a nível deste percurso que se encerra, mas de todos os outros que foram realizados onde pude sempre contar com o apoio incondicional deles, por me guiarem naquele que é um mundo cheio de possibilidade, oportunidades e desilusões. Muitos desejam ganhar lotarias e “euromilhões” no decorrer da sua vida, eu considero que os ganhei quando nasci.

À minha irmã, com quem partilhei estes 5 anos e de quem muito orgulho tenho, obrigado por me guiares, ajudares sempre que necessário mesmo nos teus e nos meus momentos mais difíceis.

Aos meus avós por, mesmo longe, estarem sempre comigo e por me apoiarem nas minhas decisões de vida.

Aos meus amigos, em especial à Mafalda e ao João, que estiveram sempre presentes, que me apoiaram, que me motivaram e que ultrapassaram comigo todos os obstáculos que apareciam bem como por tantas vezes me chamarem à razão quando era necessário. À Mariana, ao Eduardo, à Carolina, à Helena, ao Machado, à Beatriz, ao José Paulo, à Andreia, à Teresa, ao Pedro, ao Gabriel e ao Luís por terem caminhado comigo, por me terem dado um pouco de vocês e por todas as memórias criadas ao longo deste período, a todos vocês o meu muito obrigado.

À equipa de estágios e em particular à Professora Doutora Lúcia Saraiva pelo acompanhamento, preocupação e apoio durante a realização do meu estágio.

À Equipa da Farmácia Cristo Rei, à Dr^a Ana, Dr^a Rita, Dr^a Susana, atual Dr Afonso e à Dona Luísa obrigado por me terem recebido bem como por todo o apoio e orientação.

À Tuna de Farmácia do Porto onde tive a oportunidade de ser muito feliz ao longo de três anos, onde aprendi que o importante não é evitarmos o erro, mas sim aprendermos com este de forma a não voltarmos a errar, que o pensamento de fracasso é um presságio para a falha.

À AEFUP o local que mais exigiu de mim, que me permitiu crescer, sair da minha área de conforto, o local a que chamava casa por passar mais tempo nesta do que na minha própria, que me demonstrou todo um mundo paralelo possível rodeado de oportunidades.

Às 2 Listas, E e O, e nelas todos os seus integrantes, obrigado por me ouvirem, por darem o máximo de vocês na tentativa de dar um novo rumo à Associação. Obrigado por esta oportunidade e por terem confiado em nós, pelas raras noites dormidas e pelas preocupações constantes.

À U.DREAM que me apoiou numa altura difícil da minha vida e criou em mim um rumo, por me ter mostrado o quão simples pode ser impactar a comunidade em que vivemos, bem como, o quão cruel a vida também se pode apresentar, onde me foi dada confiança para o desenvolvimento

de vários projetos e a oportunidade criada para conhecer estudantes que, tal como eu, tudo dão para tornar o dia de outros, um bocadinho melhor.

À faculdade e nela o pessoal docente e não docente.

E por último quero deixar uma palavra de apreço ao Quim, uma força da natureza onde, e mesmo lutando contra todas as probabilidades, sempre deu o seu máximo para as superar e as redefinir, o homem do famoso pudim e das brincadeiras.

Por isto e muito mais que é impossível de traduzir por palavras, a ti Quim, Um Eterno Bem Haja!

Resumo

O percurso Mestrado Integrado em Ciências culmina na realização de um estágio profissionalizante sendo este o momento de aplicação prática dos conhecimentos que adquirimos ao longo do curso. Ao longo de três meses, integrei uma equipa plural, e percebi os desafios enfrentados, em virtude da declaração da doença COVID-19 como pandemia demonstrando a importância da capacidade de adaptação enquanto profissionais e pessoas.

Decorrido entre 6 de dezembro e 8 de março de 2022, na Farmácia Cristo Rei, a realização deste estágio permitiu a aplicação do conhecimento técnico-científico desenvolvido até então e desenvolvimento de competências, essenciais para o futuro, independentemente da área profissional como a capacidade de comunicação, trabalho em equipa, entre outras.

O presente relatório tem então o propósito de descrever a rotina enquanto estagiário da Farmácia Cristo Rei, relatando as funções exercidas, valências que as mesmas me proporcionaram e a necessidade de uma adaptação constante a um contexto adverso.

Este documento é constituído por duas partes. A primeira parte inicia-se com um breve enquadramento geral da farmácia, seguido das atividades realizadas ao longo do estágio e as experiências no atendimento ao público.

Na segunda parte constam os dois projetos desenvolvidos, resultado de preocupações que procurei colmatar.

O primeiro tema “Depressão e usos *Off-Label* de Antidepressivos” resultado da afluência dos utentes que realizavam medicação antidepressiva. Foi realizado uma apresentação *Powerpoint* posteriormente apresentada com a informação direcionada às perguntas mais regulares levantadas por parte dos utentes relativamente à medicação.

O segundo tema, “Medicamentos de Referência e Medicamentos Genéricos”, apesar de ser um tema relativamente comum, apresenta extrema importância, especialmente quando observadas as quotas de vendas de medicamentos genéricos da Farmácia Cristo Rei. Este teve como finalidade a apresentação de informação aos utentes para que possam tomar uma decisão mais informada relativamente à sua preferência do medicamento a ser dispensado.

Índice Geral

Declaração de Integridade	I
Agradecimentos	II
Resumo	IV
Índice de Anexos	VII
Parte I - Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Farmácia Cristo Rei	1
2.1 Localização Geográfica e Horário de Funcionamento	1
2.2 Recursos Humanos	1
2.3 Caracterização dos Utentes	2
2.4 Serviços Farmacêuticos e Sistema Informático	2
3. Cronograma de Atividades	3
3.1 Receção e conferência de encomendas	3
3.2 Armazenamento de Produtos Farmacêuticos	3
3.3 Controlo Prazos de Validade	4
3.4 Atendimento ao Público	4
3.5 Devoluções a Fornecedores	4
3.6 Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Físicos	4
4. Experiências na Farmácia Comunitária	5
4.1 Máscaras como meio de prevenção da transmissão do Covid-19	5
4.1.1 Respiradores, Máscaras nível 1	5
4.1.2 Máscaras Cirúrgicas, Máscaras nível 2	6
4.1.3 Máscaras Não Cirúrgicas, Comunitárias ou de Uso Social, Máscaras nível 3	6
4.1.4 Conclusão	6
4.2 Alergia a Anti-inflamatórios não Esteróides (AINES)	6
4.2.1 Ibuprofeno	6
4.2.2 Reações de Hipersensibilidade	7
4.2.3 Opções de Substituição	7
4.2.4 Conclusão	7
4.3 Colonoscopia	8
4.3.1 Medicamentos de preparação para realização de Colonoscopia	8
4.3.2 Advertências aquando da dispensa do Moviprep®	8
4.3.3 Conclusão	8
4.4 Tadalafil para a Hipertensão Pulmonar	9
4.4.1 Hipertensão Pulmonar (HTP)	9
4.4.2 Tratamento e uso de Tadalafil para a HTP	10
4.4.3 Conclusão	10
Parte II –Projetos desenvolvidos em Farmácia Comunitária	11

1. PROJETO I – “Depressão e usos <i>Off-Label</i> de antidepressivos”	11
1.1 Prescrição de medicamentos <i>Off-Label</i>	11
1.2 Evolução da incidência da Depressão	11
1.3 Caracterização do Quadro Depressivo	11
1.4 Diferentes grupos de fármacos para o tratamento da Depressão	12
1.4.1 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs)	12
1.4.1.1 Fluoxetina	13
1.4.1.2 Sertralina	14
1.4.1.3 Usos <i>off-label</i> de SSRIs	14
1.4.2 Antidepressivos Tricíclicos (TCAs)	15
1.4.2.1 Amitriptalina	16
1.4.2.2 Usos <i>off-label</i> da Amitriptalina	16
1.4.3 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs)	16
1.4.3.1 Venlafaxina	17
1.4.3.2 Duloxetina	17
1.4.4 Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina	18
1.4.4.1 Bupropiona	18
1.4.5 Antagonistas dos Recetores 5-HT ₂	18
1.4.5.1 Mirtazapina	19
1.4.5.2 Usos <i>off-label</i> da Mirtazapina	19
1.4.5.3 Trazodona	19
1.4.6 Inibidores da Monoaminoxidase	20
1.4.7 Resultados e Conclusão	20
2. PROJETO II – “Medicamentos de Referência e Medicamentos Genéricos”	21
2.1 Medicamentos Genéricos	21
2.2 Medicamentos de Referência	21
2.3 Processo de Autorização de Medicamentos de Referência de Genérico	22
2.4 Ensaios de Bioequivalência	22
2.4.1 Características de realização dos Ensaios	23
2.4.2 Critérios de Aceitação dos resultados	24
2.4.3 Medicamentos Altamente Variáveis	24
2.4.4 Motivos que induzem a variabilidade	25
2.4.5 Limitações dos ensaios farmacocinéticos	25
2.4.6 Orientações da EMA para os ensaios de bioequivalência	25
2.5 Mercado de Medicamentos Genéricos em Portugal e a sua Evolução	25
2.6 Panfleto Informativo	26
2.7 Perspetivas Futuras	26
2.8 Conclusões	28
Conclusão Global	28
ANEXOS	39

Índice de Anexos

ANEXO I - Cronograma Estágio _____	40
ANEXO II – Suspensão da medicação ativa aquando da preparação para a realização de colonoscopia _____	41
ANEXO III – Consumo de medicamentos para a depressão nos países da OCDE em 2000 e 2015 _____	42
ANEXO IV – <i>Powerpoint</i> Formação Interna “usos <i>Off-Label</i> de Antidepressivos” _____	43
ANEXO V – Quota em valor e Volume dos medicamentos genéricos em diferentes países da OCDE _____	50
ANEXO VI – Panfleto informativo sobre medicamentos genéricos _____	51

Lista de Abreviaturas:

AIM - Autorização de Introdução no Mercado
AINES - Anti-Inflamatórios Não Esteróides
AUC - Área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo
cGMP - Guanosina monofosfato cíclica
C_{max} – Concentração máxima da substância no plasma
COX-1 - Ciclooxigenase 1
COX-2 - Ciclooxigenase 2
CTD - *Common Technical Document*
CV – Coeficiente de Variação
CYP 2D6 - Citocromo P450 2D6
EMA - *European Medicines Agency*
FCR - Farmácia Cristo Rei
FFP - *Filtering Face Piece*
HP - Hipertensão Pulmonar
H1 - Recetor de Histamina H1
ICH - *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
IMAOs - Inibidores da Monoamina Oxidase
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde
MA- Módulo de atendimento
MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MAO – Monoamina Oxidase
MPS - Medicamentos e Produtos de Saúde
MSRM- Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OCDE - *Organization for Economic Cooperation and Development*
PAPm - Pressão Arterial Pulmonar Média
PDE5 - Fosfodiesterase do Tipo 5
PV- Prazos de Validade
RCM - Resumo das Características do Medicamento
RSABE – Método de Bioequivalência Média em escala de referência
SERT - Transportador de Serotonina
SNC- Sistema Nervoso Central
SNRIs - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
SNS- Sistema Nacional de Saúde
SSRIs - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
TCAs - Antidepressivos Tricíclicos
UE - União Europeia
5-HT - 5-hidroxitriptamina, Serotonina

Parte I - Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária

1.Introdução

A realização do Estágio Profissionalizante em Farmácia Comunitária apresenta-se como o último desafio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e, para muitos, o primeiro contacto com os utentes, onde desenvolvemos competências práticas fundamentais para uma possível saída profissional como Farmacêutico Comunitário, sendo alguns exemplos destas, a comunicação eficaz, aconselhamento farmacêutico e reconciliação terapêutica. As Farmácias representam um ponto crucial de apoio às comunidades e ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), especialmente na promoção da saúde e prevenção de doença.

Ao longo do presente relatório relato a minha experiência enquanto estagiário da Farmácia Cristo Rei (FCR) bem como as atividades por mim desenvolvidas, ambas representadas no cronograma presente no Anexo I.

2.Farmácia Cristo Rei

2.1 Localização Geográfica e Horário de Funcionamento

Aberta ao público desde 2001 e previamente denominada de Farmácia Ferreira, a Farmácia Cristo Rei, localizada na Praça Dom Afonso V, nº 55-G no Porto encontra-se numa zona residencial com vastos pontos de comércio e de restauração que demonstram um elevado fluxo de pessoas ao longo do dia. A sua proximidade para com a Unidade de Saúde Familiar Garcia de Orta é também um aspeto positivo e estratégico na localização da mesma, sendo a FCR o local mais próximo para os utentes levantarem a sua medicação necessária após as consultas com os seus médicos de família. De referir que se trata de uma zona residencial urbana, cujo nível socio-económico dos moradores é médio-alto, o que à partida predispõe para um maior nível de literacia em saúde.

A FCR encontra-se aberta de segunda a sexta-feira das 8h30 às 21h e no sábado das 9h às 19h, apresentando-se encerrada aos feriados e domingos.

2.2 Recursos Humanos

A equipa da Farmácia Cristo Rei é constituída pela Dr^a Ana Maria Cruz, Diretora-Técnica da FCR, Dr^a Ana Rita Silva, Dr^a Vânia Ribeiro, que se encontrava em licença de maternidade durante todo o meu período de estágio, tendo sido substituída pela Dr^a Susana Chaves e uma administrativa, Luísa Sousa.

A FCR também disponibiliza aos seus utentes consultas de nutrição e dietética, realizadas semanalmente pela Dr^a Marisa Rego, substituída no mês de Fevereiro pela Dr^a Cristiana Silva bem como consultas de podologia, mensais, realizadas pela Dr^a Sofia Costa.

O meu período de realização de estágio foi inteiramente partilhado com outro estagiário, Afonso Sá Coutinho, da Universidade Fernando Pessoa.

2.3 Caracterização dos Utentes

Os utentes da FCR apesar de provenientes de vários estratos sociais e económicos são, na sua maioria, residentes na zona em que a Farmácia se encontra, possuindo, como já previamente referi, um elevado grau de literacia em saúde e um poder económico médio-alto. A maioria dos utentes recorrentes apresentam uma idade mais avançada com presença de doenças crónicas.

Ao longo do meu período de estágio apercebi-me da importância das farmácias comunitárias para a resolução de problemas de saúde menores, de forma a evitar a sobrecarga das unidades de saúde. Foram vastos os casos de utentes que procuravam a farmácia como fonte de informação primária e confiável, devido a quedas, oscilações do seu bem-estar ou mesmo dúvidas sobre a posologia da medicação bem como a duração do tratamento. Afirma-se assim a importante função do farmacêutico comunitário na prestação de apoio à comunidade como fonte de informação confiável e orientadora.

2.4 Serviços Farmacêuticos e Sistema Informático

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias poderão prestar e disponibilizar aos seus utentes, serviços farmacêuticos que assegurem e promovam a saúde e o bem estar da comunidade onde esta se insere. Assim, a FCR disponibiliza à sua comunidade os seguintes Serviços Farmacêuticos: a determinação de parâmetros bioquímicos e físicos, como são, por exemplo, a medição do Colesterol Total, da Glicemia Capilar, da Pressão Arterial; Administração de Vacinas; Consultas de Nutrição e Dietética bem como de Podologia; recolha de medicamentos com prazo expirado através do Programa Valormed® e recolha de radiografias. ^[1]

Fiquei surpreendido pela quantidade de utentes aderentes que colaboravam assiduamente ao programa Valormed® mostrando mais uma vez o nível de informação e sensibilização da comunidade aquando da gestão de resíduos.

Os sistemas informáticos utilizados na FCR, são o Módulo de Atendimento® (MA) juntamente com o Sifarma 2000® ambos desenvolvido pela Glintt, a existência dos dois softwares informáticos demonstra-se crucial devido à possibilidade da existência de determinados períodos em que certas funcionalidades do MA se encontrem indisponíveis. Estes são assim os sistemas instalados em todos os computadores da farmácia, incluindo o computador do *back-office* possibilitando a gestão diária da farmácia, receção de encomendas, controlo dos prazos de validade (PV), controlo do stock, devoluções, controlo dos preços, bem como o atendimento e dispensa de medicamentos através do processamento de receitas, tanto eletrónicas como manuais. O sistema permite também, uma rápida consulta de informações acerca do medicamento como possíveis interações, composição, posologia e reações adversas, o acesso à ficha registada pelo utente na farmácia onde é possível ao farmacêutico o acesso ao histórico da medicação atual e previamente realizada.

3. Cronograma de Atividades

No **Anexo I** encontra-se o cronograma de atividades desenvolvidas ao longo do meu período de estágio na FCR. O presente estágio decorreu entre o dia 7 de dezembro de 2021 e o dia 8 de março de 2022.

3.1. Receção e conferência de encomendas

Na FCR a receção e conferência de encomendas é realizada num formato bi-diário, sendo a primeira realizada no período da manhã entre as 9 e 10h enquanto a segunda por volta das 16h. Os distribuidores principais são a Alliance Healthcare e a Plural. Aquando da chegada dos produtos encomendados é fulcral a identificação dos que apresentem condições de armazenamento específicas. A entrada dos produtos é realizada com recurso ao sistema informático onde se verifica a data de validade dos mesmos e, no caso de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) adicionalmente são verificados os preços dos mesmos.

Numa fase inicial do meu estágio assisti à receção e conferência das encomendas onde me foram explicados os procedimentos a realizar tanto pelo Sifarma 2000® como o MA. Apesar das encomendas diárias não serem efetuadas por mim, tive várias oportunidades para assistir à sua encomenda, sendo este processo realizado com base nos stocks mínimos e máximos dos respetivos medicamentos. A maior parte das encomendas que efetuei foram por o produto pretendido não se encontrar presente na farmácia, pelo que procedia assim à sua encomenda instantânea.

3.2. Armazenamento de produtos farmacêuticos

Após a receção e conferência de encomendas procede-se ao armazenamento dos Medicamentos e Produtos de Saúde (MPS) de acordo com as suas condições de conservação necessárias e específicas. Os medicamentos com necessidade de preservação entre temperaturas compreendidas de 2°C a 8°C são armazenados num frigorífico presente no *back-office*, os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes numa gaveta fechada e segregada dos restantes medicamentos e os restantes medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM armazenam-se também no *back-office* em gavetas deslizantes, em função da sua forma farmacêutica (comprimidos e cápsulas, pós e granulados, colírios e gotas, injetáveis, ampolas, produtos de uso externo, xaropes, suspensões orais, supositórios, saquetas, colutórios e champôs) organizados por ordem alfabética segundo um modelo de “*First expired, first out*”, onde os medicamentos que apresentem um menor prazo de validade são colocados à frente de forma a serem vendidos primeiro.

O Armazenamento de produtos farmacêuticos foi uma das primeiras atividades que tive a oportunidade de executar durante o meu estágio. Considero esta uma etapa fundamental como elo de ligação do nosso conhecimento teórico para o conhecimento prático, porque à medida que estamos a proceder ao armazenamento dos medicamentos é possível uma familiarização com os nomes comerciais destes, associando assim as substâncias ativas que já são do nosso conhecimento ao medicamento em si, aspeto que se demonstra de extrema importância especialmente no atendimento ao público, onde somos questionados sobre a função do medicamento bem como a posologia do mesmo.

3.3. Controlo Prazos de Validade

De acordo com o Decreto-Lei nº 171/2012 de 24 de janeiro, não é possível a dispensa de medicamentos que excedam o seu prazo de validade, assim, as farmácias são responsáveis pelo controlo e verificação dos prazos de validade (PV) dos produtos vendidos por estas.^[2]

O controlo dos PV é realizado durante a receção das encomendas, onde é verificado se a data de validade que o sistema informáticos assume é correspondente à validade apresentada pelo medicamento, adicionalmente no início de cada mês, é emitida uma listagem de produtos existentes na farmácia que possuem um término de validade nos próximos três meses, sendo exceção a esta regra os produtos do protocolo da Diabetes *Mellitus* e os Medicamentos de Uso veterinário, devolvidos a 5 e 6 meses antes de expirarem, respetivamente.^[3]

3.4. Atendimento ao público

Desde o primeiro dia que a equipa da FCR me colocou a assistir a atendimentos e dispensa de MPS feitas pelos mesmos de forma que, apesar do meu estágio ser de apenas 3 meses, pudesse aproveitar o máximo deste tempo para me familiarizar com os utentes bem como com os procedimentos para a dispensa dos MPS e para o atendimento ao público, as indicações que o farmacêutico deve apresentar aquando da dispensa de um determinado MPS bem como as orientações e advertências que devem ser apresentadas sendo este um dos aspetos mais importantes na dispensa de medicamentos assegurando assim que o utente realiza a medicação na posologia correta e que não ocorrem interferências com outros medicamentos ou com a alimentação. Avancei posteriormente para o atendimento sob o controlo de uma farmacêutica e, por fim, de forma autónoma, questionando sempre que possuía alguma dúvida às farmacêuticas presentes.

3.5. Devoluções a fornecedores

O pedido de devolução é efetuado na farmácia com recurso ao Sifarma 2000®, sendo emitidas 3 vias a serem carimbadas, datadas e assinadas pelo farmacêutico responsável. O documento original e o duplicado são enviados para o fornecedor e o triplicado arquivado na farmácia. Aquando da aceitação por parte do fornecedor da devolução, dá-se a receção de uma nota de crédito no valor correspondente aos produtos devolvidos, procedendo-se posteriormente à sua regularização da devolução no sistema informático. No caso do produto devolvido não ser aceite por parte do fornecedor, o mesmo é enviado novamente para a farmácia.

Relativamente a Devoluções a Fornecedores, realizei devoluções a fornecedores devido a diversos fatores como a proximidade da expiração do prazo de validade, a presença de produtos danificados na encomenda, erros efetuados aquando do pedido da mesma ou ordens de recolha de produtos do mercado por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

3.6. Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Físicos

O início do meu período de estágio coincidiu com um aumento exponencial no número de casos registados a nível nacional de Covid-19, assim e de forma a garantir as maiores condições de segurança no trabalho e evitar possíveis contágios devido ao contacto próximo na realização dos parâmetros bioquímicos e físicos, a Diretora Técnica da FCR, Dra Ana Maria Cruz, decidiu suspender estes serviços farmacêuticos até ocorrer uma diminuição significativa do número de casos diários, assim sendo, tive a oportunidade de realizar e acompanhar as

farmacêuticas na realização destas determinações após o levantamento da suspensão dos serviços farmacêuticos.

4. Atividades

4.1 Máscaras como meio de prevenção da transmissão do Covid-19

Devido à situação pandémica causada pelo vírus Covid-19 durante o meu estágio e tendo o número dos casos aumentado exponencialmente, eram muitas as questões colocadas à equipa da farmácia relativamente a esta temática, questões como a comparticipação dos testes de antigénio, dúvidas acerca do resultado dos mesmos e da validade destes. Tal situação é facilmente compreensível devido ao aumento existente durante este período de tempo nos casos reportados, especialmente na semana de 24 de dezembro onde, a 27 de dezembro se atingiu um máximo no número de casos diários de 65 706. De forma a colaborar com os outros profissionais de saúde para o controlo do surto era de extrema importância a posição do farmacêutico como fonte de informações à comunidade, o acompanhamento das últimas descobertas de estudos e orientações por parte da SNS para a sensibilização da população na temática da importância da utilização de máscara, desinfeção das mãos e distanciamento, como medidas de contenção da transmissão.

De acordo com o SNS, as máscaras poderão dividir-se em três níveis diferentes sendo estes, o nível 1 onde se encontram Respiradores de exemplo as *Filtering Face Piece* (FFP), nível 2 que englobam as máscaras cirúrgicas e por fim o nível 3 de máscaras não cirúrgicas, comunitárias ou de uso social. ^[4,5]

4.1.1. Respiradores, Máscaras nível 1

As máscaras de nível 1, englobam as FFP1, FFP2 e FFP3 sendo que estas variam entre si conforme a sua eficácia de filtração. ^[5-8]

As máscaras **FFP1** possuem uma eficácia baixa relativamente às outras do mesmo grupo, com 20% de penetração máxima no material filtrante. Apesar do seu nível de proteção ser relativamente melhor que as máscaras cirúrgicas, não oferecem a proteção desejada especialmente aquando da proteção contra vírus.

As máscaras **FFP2** com uma eficácia média onde ocorre 6% de penetração máxima no material filtrante, fornecem um nível de proteção médio ao seu utilizador, contudo, não devem ser usadas quando em contacto com pacientes altamente infecciosos.

As máscaras **FFP3** com uma eficácia alta e apenas 1% de penetração no material filtrante. Apenas as máscaras FFP3 protegem eficazmente o utilizador de aerossóis, moléculas proteicas, vírus, bactérias, fungos e até de poeiras altamente perigosas como é o caso do amianto.

De notar que existem várias certificações que obedecem a normas diferentes e certificações semelhantes que seguem diferentes normas de legislação, na União Europeia é utilizada a certificação “CE” sendo esta obrigatória para a comercialização das máscaras. Para além desta existem outras certificações aprovadas para uso e comercialização em Portugal como é o caso

das N95 dos Estados Unidos da América e as KN95 da China sendo estas equivalentes às FFP2 da legislação portuguesa. ^[6]

4.1.2. Máscaras Cirúrgicas, Máscaras nível 2

As máscaras cirúrgicas previnem a transmissão de agentes infecciosos das pessoas que utilizam a máscara para as restantes, as mesmas devem ser substituídas a cada 4h de modo a que não ocorra degradação da capacidade de retenção de partículas nem da respirabilidade. Possuem uma penetração do material filtrante semelhante às FFP, contudo as FFP possuem um ajuste mais apertado em torno da face do utilizador permitindo assim uma melhor proteção. De preferência deverão apresentar a marcação “CE” de modo a comprovarem que seguem os requisitos impostos a estas. ^[5,9]

4.1.3. Máscaras Não Cirúrgicas, Comunitárias ou de Uso Social, Máscaras nível 3

As máscaras de nível 3 designadas por Máscaras não cirúrgicas, comunitárias ou de uso social possuem uma penetração máxima no material filtrante de 30% sendo máscaras para contactos pouco frequentes devendo ser usadas em situações específicas como por exemplo em eventos sociais autorizados no período de confinamento. ^[4,10]

4.1.4 Conclusão

Foi contínua a minha postura para questões relacionadas com o Covid-19 e o controlo da sua transmissão, na realização dos meus turnos esforçava-me para a sensibilização dos clientes para temáticas como a utilização correta da máscara, realização regular de auto-testes especialmente na presença de contactos próximos com positivos e a importância da vacinação. Apesar de muitos utentes, mesmo depois do esclarecimento, continuarem apreensivos, creio que existiu um impacto positivo numa grande percentagem que reteve a informação fornecida, diminuindo a sua possibilidade de contágio por seguirem as recomendações de segurança.

4.2. Alergia a Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES)

No decorrer do meu estágio fui confrontado com uma situação onde a utente possuía, segundo ela, “...Alergia ao Ibuprofeno”, impossibilitando-a de tomar este medicamento para a sua melhoria da doença. Após outras questões levantadas pela farmacêutica que se encontrava comigo no atendimento foi-nos referido que, não só possuía uma “alergia” ao Ibuprofeno como também uma alergia aos outros medicamentos pertencentes a essa classe. Esta temática levou-me assim à consulta de mais informações referentes a reações de hipersensibilidade a AINES bem como a plausíveis soluções de terapêutica para a doente sem a presença de reações de hipersensibilidade.

4.2.1. Ibuprofeno

O Ibuprofeno pertence à classe dos AINES, sendo indicado como analgésico para o alívio da dor e antipirético devido à sua propriedade de reduzir a febre. A sua atividade analgésica relaciona-se com a característica de exercer um efeito anti-inflamatório por inibir

reversivelmente as enzimas Ciclooxigenase 1 (COX-1) e a Ciclooxigenase 2 (COX-2), enzimas estas envolvidas na biossíntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. ^[11,12]

A inibição reversível feita por este à COX-1 e COX-2, especialmente a nível da COX-2, impede que o Ácido Araquidônico se ligue a estes recetores prevenindo assim a sua conversão em prostaglandinas associadas à inflamação. ^[13-15]

4.2.2. Reações de hipersensibilidade

Para percebermos a razão desta reação de hipersensibilidade temos que nos debruçar sobre a metabolização do Ácido Araquidônico, este pode ser metabolizado com recurso a duas vias diferentes, a via que utiliza as enzimas COX induzindo a produção de prostaglandinas e a via da lipoxigenase que induz a síntese de leucotrienos e de tromboxanos. Em doentes com hipersensibilidade aos AINES, o bloqueio da COX-1 poderá conduzir a um aumento relativo da síntese de leucotrienos através de um maior uso da via da lipoxigenase causando a inflamação das vias respiratórias. Este fenómeno é explicado devido à perturbação entre o normal equilíbrio de prostaglandinas e leucotrienos pró e anti-inflamatórios que estas pessoas possuem, leucotrienos pró-inflamatórios são sintetizados em maior quantidade enquanto que a prostaglandina E2 em menor quantidade. Assim, quando ocorre o bloqueio por parte dos AINES a via de produção de prostaglandinas é diminuída o que amplifica o pré-existente distúrbio de equilíbrio induzindo uma sobrecarga de leucotrienos pró-inflamatórios que criam a reação de hipersensibilidade. ^[14-23]

4.2.3. Opções de substituição

A administração de inibidores da COX-2 seletivos poderá ser uma opção alternativa para o tratamento de utentes que apresentem reações de hipersensibilidade aos AINES, por não intervirem no bloqueio da COX-1 não é criado o aumento da síntese de leucotrienos pela via da lipoxigenase sendo a sua ação apenas a nível da COX-2. Outra solução passaria pela utilização de Ananase®. Esta é uma preparação enzimática que possui atividade anti edematosa bem como anti-inflamatória, o modo de ação da alfa-amilase na inflamação caracteriza-se por hidrolisar os polissacarídeos de exsudado inflamatório, tornando-os mais fluidos e inibir a permeabilidade capilar anormal (que se encontra aumentada durante o primeiro estágio da inflamação) diminuindo assim a saída dos líquidos dos vasos permitindo a reabsorção mais fácil do edema. ^[16, 24]

4.2.4. Conclusão

A solução apresentada à utente foi a realização por parte desta de Ananase® pelas razões mencionadas e pela atuação desta na inflamação não interferir com as vias da COX. Apresentaram-se ainda indicações adicionais sobre a posologia, a altura da toma devendo esta ser realizada antes das refeições bem como o facto da Ananase® não apresentar interações com os medicamentos realizados pela utente no momento.

4.3.1 Medicamentos de preparação para realização de Colonoscopia

Uma das situações mais frequentes, caracterizam-se pelos atendimentos realizados a utentes que iriam proceder a colonoscopias assim, dirigiam-se à farmácia com a folha de informação entregue pelo laboratório de análises com as indicações para a preparação e a realização da mesma. Nestes casos o medicamento mais prescrito era o Plenvu®, um pó para solução oral constituído por polietilenoglicol 3350, ascorbato de sódio, sulfato de sódio, ácido ascórbico, cloreto de sódio e cloreto de potássio para solução oral. O mesmo foi aprovado pela EMA a 1 de dezembro de 2020 aquando da sua entrada no mercado trata-se de um laxante osmótico que permite a limpeza do cólon permitindo assim a realização da colonoscopia de forma segura e eficiente. ^[25-27]

Durante o meu estágio, este ficou indisponível no mercado e, todos os utentes que tinham indicação para a realização do mesmo ficaram impossibilitados de o comprar o farmacêutico após verificar se, no panfleto informativo do laboratório se encontrava outro laxante osmótico e, quando isto não se verificava indicava ao utente que deveria informar o laboratório de análises acerca da indisponibilidade de adquirir o Plenvu® e da possibilidade, se pretendido, de substituir este por outro com a mesma função como é exemplo o Moviprep®, também ele um pó para solução oral que apresenta na sua constituição polietilenoglicol 3350, sulfato de sódio anidro, cloreto de sódio, cloreto de potássio, ácido ascórbico e ascorbato de sódio. ^[28, 29]

4.3.2. Advertências aquando da dispensa do Moviprep®

Os utentes eram advertidos novamente acerca dos cuidados a seguir aquando da preparação para as colonoscopias, como a dieta rigorosa que deve ser praticada por estes, nos dias que precedem a realização do exame, o facto de não poderem ingerir fibras, legumes e verduras, cereais com casca, sementes, quer estejam estes cozidos ou crus, nos cinco dias antes da colonoscopia, bem como um aumento na ingestão de líquidos. A dieta no dia anterior ao exame não poderá conter nenhum tipo de alimento sólido, devendo o utente realizar uma dieta à base de líquidos transparentes de exemplo água, chá claro açucarado, sumo de fruta diluído, sem polpa e água de sopa. ^[28,30,31]

Era também efetuada a indicação da posologia do Moviprep®, na noite da véspera do exame deve ser efetuada a 1ª dose, consumindo 250 ml de solução a cada 15 min até totalizar 1 hora (4 tomas) devendo em seguida ingerir pelo menos meio litro de água. Na madrugada ou manhã do exame, 4 a 5 horas antes da sua realização, devem beber a 2ª dose e, novamente, tomar 250 ml de solução de 15 em 15 minutos durante 1 hora, ingerindo de seguida pelo menos meio litro de líquidos transparentes. Não deve ser ingerido nada 2 a 3 horas antes do exame. A suspensão da possível medicação ativa por parte utente aquando da preparação para a realização da colonoscopia encontra-se no Anexo II. ^[32,33]

4.3.3. Conclusão

Devido à elevada recorrência de situações como as apresentadas, após a minha observação de alguns atendimentos onde se procedeu desta forma para a solução do problema,

comecei cada vez mais a desenvolver confiança para também eu proceder à realização destas indicações aos utentes e para os informar da possível substituição do Plenvu® pelo Moviprep®.

4.4. Tadalafil para hipertensão pulmonar

No decorrer do meu estágio apercebi-me da recorrente presença de um utente que procedia à aquisição de quantidades consideráveis de embalagens de Tadalafil. Sem querer fazer um juízo de valor na utilização usual deste fármaco, achei por bem indagar estas dispensas. Após questionar a farmacêutica que realizava turno comigo, cheguei à conclusão que o doente em causa, sofria de um quadro de Hipertensão Pulmonar, situação na qual o medicamento em causa é utilizado para tratamento.

4.4.1. Hipertensão Pulmonar (HTP)

A hipertensão pulmonar é um quadro clínico crónico e progressivo, onde a pressão presente nas artérias pulmonares é anormalmente elevada, com a possibilidade de levar a uma falência do coração que resultará na morte do paciente, caso não seja devidamente tratada.^[34,35] A mesma acontece quando a pressão arterial pulmonar média (PAPm) atinge valores superiores ou iguais a 25 mmHg em repouso sendo a referência para a PAPm em repouso num indivíduo saudável de 14 ± 3 mmHg com um limite superior de cerca de 20 mmHg.^[36]

A HTP pode ser classificada em 5 diferentes grupos conforme a causa desta:^[36,37]

Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar que resulta de causas hereditárias como uma mutação no recetor da proteína morfogénica óssea tipo 2B, que cria uma sinalização deficiente e induz a perda de mecanismos antiproliferativos; causas idiopáticas; induzida por fármacos, toxinas ou mesmo associada a outras doenças como é o caso de doenças do tecido conjuntivo; Vírus da Imunodeficiência Humana e cardiopatias congénitas.

Grupo 2: Devido a uma condição de insuficiência cardíaca esquerda, a principal responsável pela maior parte dos casos de hipertensão pulmonar. Indivíduos com esta condição possuem várias disfunções no bombeamento do sangue pelo lado esquerdo do coração e quando este não é eficazmente bombeado, reflui para os pulmões e induz o aumento de pressão arterial.

Grupo 3: Que resultam de uma disfunção pulmonar ou de baixos níveis de oxigénio por doenças respiratórias como a doença pulmonar obstrutiva, fibrose pulmonar ou perda excessiva do tecido pulmonar após a realização de uma intervenção cirúrgica.

Grupo 4: Neste grupo a hipertensão pulmonar é criada por doenças crónicas que induzem a formação de coágulos. Por exemplo, numa trombose venosa profunda de um membro inferior, os coágulos desta poderão percorrer a circulação e alojar-se no lado direito do coração, nas artérias pulmonares ou nos ramos menores destas causando uma embolia pulmonar. O coágulo, caso não se dissolva, vai diminuir o diâmetro do vaso pelo qual o sangue circula, o vaso fica mais rígido e origina assim uma situação denominada de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica.

Grupo 5: Normalmente devido a distúrbios sistémicos, sanguíneos ou metabólicos.

4.4.2. Tratamento e uso de Tadalafil para a HTP

O possível tratamento para HTP é bastante complexo e não resulta na remissão de doença, contudo, consegue controlar a condição e reduzir os sintomas. É realizada uma avaliação inicial da gravidade da doença e a análise da causa, enquadrando o doente num dos grupos acima referidos, dando especificidade ao tratamento.^[38]

Os grupos farmacológicos que mostram utilidade para o tratamento da HTP são os Bloqueadores dos Canais de Cálcio, Antagonistas dos Receptores da Endotelina, Inibidores da Fosfodiesterase tipo-5, grupo onde se encontra o Sildenafil e o Tadalafil, Estimuladores da Guanosina Monofosfato Cíclica (cGMP), Prostanóides e Agonistas dos Receptores da Prostaciclina. O Tadalafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5) utilizado para a disfunção erétil e para a hipertensão pulmonar. A PDE5 é produzida em várias partes do corpo e nos pulmões esta converte a cGMP em Guanosina Trifosfato, assim, com a inibição da Fosfodiesterase irá existir mais cGMP que provocará uma estimulação da Proteína Cinase G que por sua vez ativa a enzima miosina fosfatase, esta quebra a ligação do fosfato à miosina que provoca o relaxamento da musculatura lisa, fazendo vasodilatação das artérias pulmonares e consequentemente a diminuição da HTA.^[34,39-43]

4.4.3. Conclusão

Com o ocorrido e, após uma verificar a existência deste possível uso do Tadalafil, informei o meu colega estagiário da possibilidade de realização desta terapêutica aquando do tratamento de um quadro de HTP no utente. Num atendimento, semanas mais tarde, o mesmo confirmou as suspeitas que realmente o doente possuía um quadro de HTP com causa semelhante à indicada no grupo I. Considero que estas terapêuticas, à partida realizadas com determinado fim, escondem problemas clínicos complexos e fazem-nos pensar que os fins para que os medicamentos são utilizados, nem sempre são os que o senso comum permitiria supor. Neste caso, evitou-se a recomendação de não utilização de um fármaco em sobredosagem.

PARTE II – Descrição dos projetos desenvolvidos durante o Estágio em Farmácia Comunitária

Projeto I – “Depressão e usos *Off-Label* de antidepressivos”

1.1. Prescrição de medicamentos *Off-label*

A prescrição de medicamentos de uso *off-label* define-se como sendo a prescrição de um medicamento para um efeito diferente daquele reportado no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Essa utilização poderá variar da relatada no RCM, no que diz respeito à sua indicação terapêutica, faixa etária, posologia/dose, forma farmacêutica e/ou via de administração do fármaco.^[44,45]

Segundo a diretiva número 184/CD publicada a 12/11/2010, o INFARMED refere que não é da sua competência emitir opinião acerca da utilização de medicamentos para usos diferentes daqueles para as quais foram estudados e aprovados.^[46,47] Assim, a responsabilidade de cada prescrição *off-label* é atribuída ao seu prescritor, sendo que a regulamentação da mesma é atribuída às comissões de terapêutica da respetiva instituição.^[44]

1.2. Evolução da incidência da Depressão

Em 2017, a *Organization for Economic Cooperation and Development* (OCDE) lançou um estudo que decorreu entre 2000 e 2015, onde se demonstrou a evolução da dose diária de antidepressivos em cada 1000 pessoas, presente no **Anexo III**, onde é possível verificar a evolução ocorrida, bem como os países para as quais estes valores são mais preocupantes.^[48]

Através da análise do gráfico, presente no **Anexo III**, verificamos que Portugal é atualmente o terceiro país com maior consumo de antidepressivos, sendo este valor muito superior à média dos restantes 29 países (OCDE29). Se nos situarmos no ano de 2000, a média da OCDE 29 é de 30.7 enquanto a Portuguesa é de 32.5. Contudo, verificasse um forte aumento durante os 15 anos seguintes, quando nos focamos no ano de-2015, enquanto que a média da OCDE 29 se encontra nos 60.3; Portugal evoluiu para 95.1 sendo o terceiro país onde o consumo é maior.^[48,50]

De acordo com a atualidade mundial e, tendo em conta o período de confinamento e quarentena realizado pela população desde o aparecimento da Covid-19, irá ser possível observar que a prevalência da depressão irá continuar a subir, não só em Portugal como também em todo o mundo.^[49]

1.3. Caracterização do quadro depressivo

Para definirmos depressão é de extrema importância diferenciar a mesma de alterações do humor que surgem sazonalmente, onde ocorrem variações na alegria, tristeza e até mesmo motivação, que não são caracterizadas como sendo um quadro depressivo. São variações normais do nosso equilíbrio emocional perante o quotidiano, não sendo, assim, implicativas de um quadro de depressão. Este aspeto mostra-se relevante, dado que, a procura de fármacos

antidepressivos não deve ser feita com o intuito de melhorar artificialmente o humor base de certo indivíduo, durante tais alturas da vida em que o mesmo se possa encontrar diminuído.^[51-53]

A depressão é caracterizada como sendo uma tristeza persistente, onde podem ser também relatados sintomas de falta de interesse e motivação para a realização de diversas atividades do quotidiano (cl clinicamente denominado por anedonia). Para além destas características, poderão também manifestar-se outros sintomas como alterações no padrão de sono, com hipersónia, caracterizada pela sonolência excessiva ou insónia, caracterizada por défice de sono; alterações no apetite e no peso; perda de energia e rápida fadiga; dificuldades de concentração e sentimento de inutilidade.^[53-55]

Os mecanismos causadores desta doença diferem de pessoa para pessoa e podem apresentar uma etiologia endógenas (dependentes do próprio indivíduo) ou exógenas (derivadas do ambiente que circula o indivíduo).^[53-55]

A caracterização de um quadro depressivo implica a avaliação de um conjunto de variáveis, nomeadamente: o padrão da doença, avaliando qual a frequência em que estas variações de humor ocorrem, se é algo pontual ou recorrentemente; as manifestações clínicas, onde é avaliado se o quadro é acompanhado por manifestações de stress, quadros de ansiedade, bem como o grau de intensidade destas; gravidade e grau de controlo ou remissão, tentando perceber se a remissão é parcial ou total, sendo que uma remissão total poderá até fazer parte de um ciclo normal da patologia de manifestação sazonal e não um sucesso no tratamento do indivíduo.^[53-55]

1.4. Diferentes grupos de fármacos para o tratamento da depressão:

1.4.1. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs)

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina atuam através da inibição alostérica pré-sináptica do transportador de serotonina (SERT) no terminal axónico. Ao inibir a recaptação pré-sináptica de serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), culmina num aumento da quantidade de 5-HT capaz de estimular os recetores pós-sinápticos. Ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), a 5-HT atua na regulação do humor, na personalidade e no estado de vigília. Assim, percebemos os efeitos que a inibição da sua recaptação terá no tratamento da depressão.^[56-58]

Contudo, pelo facto de existir um polimorfismo neste transportador de recaptação de serotonina, há uma variabilidade inter-individual na resposta aos fármacos deste grupo dependendo do tipo de proteína que é expressa pelo indivíduo.^[59]

A toma de SSRIs pode condicionar algumas reações adversas que resultam do facto deste grupo de fármacos ser seletivo para o sistema 5-HT, mas inespecíficos para os diferentes recetores deste, ou seja, estimulam os recetores 5-HT1 com efeitos antidepressivos e ansiolíticos, mas também atuam nos 5-HT2 podendo resultar em ansiedade, insónia e disfunção sexual, bem como nos recetores 5-HT3, originando náuseas e cefaleias. As reações adversas mais comumente relatadas estão relacionadas com efeitos gastrointestinais, manifestando-se

como náuseas, diarreia e desconforto abdominal, particularmente intensos no início do tratamento (habitualmente na 1ª semana), mas que tendem a ser atenuadas a longo prazo. Alterações na função sexual podem também ocorrer e são caracterizadas por perda da libido e diminuição de excitabilidade que, ao contrário dos efeitos adversos referidos em cima, não são atenuadas ao longo do tempo, podendo isto prejudicar a adesão terapêutica do doente ao medicamento. Outro efeito adverso é a alteração no sono que se pode expressar tanto por insónia como por hipersónia. Ademais, possíveis alterações no peso podem também ocorrer, bem como Síndrome de Descontinuação ou Síndrome de Redução/Abstinência que se desenvolvem quando o doente reduz a dose ou deixa o tratamento, sem as devidas precauções. Estas Síndromes são mais frequente e manifestam-se de forma mais intenso em fármacos que possuem um tempo de semivida curto, como é o caso da Paroxetina e da Sertralina, podendo manifestar-se sob a forma de tonturas, alterações de sensibilidade, tremores e possíveis convulsões. Habitualmente, estas manifestações surgem até 2 dias após a interrupção abrupta do tratamento, podendo persistir até uma semana ou mais, dependendo dos casos. Devido ao seu potencial teratogénico estes medicamentos não devem ser tomados por mulheres grávidas. [58,60-62]

Dentro desta classe terapêutica de medicamentos para o tratamento da depressão inclui-se a Fluoxetina (a primeira a surgir desta classe), o Escitalopram, a Fluvoxamina, a Paroxetina e a Sertralina. [58]

Os medicamentos mais vendidos na farmácia comunitária e pertencentes a esta classe terapêutica são indicados em baixo, bem como informações importantes relativas a estes.

1.4.1.1. Fluoxetina

A **Fluoxetina**, comercializada sob o nome de **Prozac®** ou sob a forma de medicamento genérico, é o fármaco mais antigo deste grupo farmacológico. [63] Relativamente a outros fármacos do seu grupo, a fluoxetina apresenta uma ligação menos específica ao SERT. Apesar disto, apresenta uma especificidade que é elevada quando comparada com outras classes de antidepressivos, como por exemplo os Antidepressivos Tricíclicos (TCAs) e os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs). [64] A dose recomendada de Fluoxetina para o tratamento da depressão é de 20 mg com possibilidade de ajuste gradual da mesma, em caso de necessidade, ao fim de 3 a 4 semanas do início do tratamento, apresentando uma dose máxima de 60 mg. A duração do tratamento deverá ser, no mínimo, durante um período de 6 meses. A sua toma poderá ser realizada sob a forma de dose única ou em doses divididas, durante ou fora as refeições. [65-67]

Em caso de esquecimento da toma o utente deverá proceder à toma no seguinte horário habitual não devendo tomar uma dose em dobro de forma a compensar o esquecimento. [65]

Relativamente a possíveis interações e cuidados adicionais, de particular importância é o facto de existir, resultado de ensaios clínicos realizados, uma contraindicação para o uso da Fluoxetina em concomitância com os IMAOs. Assim, a toma de fluoxetina deve apenas ser iniciada 2 semanas após a descontinuação de um IMAO irreversível ou no dia seguinte à descontinuação de um IMAO-A reversível. [65,66]

Devido ao facto de a Fluoxetina ser metabolizada a nível do fígado pela enzima CYP2D6 e eliminada a nível dos rins, é recomendada a utilização de uma dose inferior em doentes com disfunção hepática ou disfunção renal, podendo a sua toma ser realizada em dias alternados.^[65,66]

1.4.1.2. Sertralina

A **Sertralina**, comercializada sob o nome de **Zoloft®** ou sob a forma de medicamento genérico, possui um efeito mais eficiente, especialmente para um tratamento em fase aguda, demonstrando eficácia entre 6 a 12 semanas para o tratamento de depressão major que os outros fármacos desta classe. A dose inicial recomendada é de 50 mg por dia sendo que, mais uma vez, esta poderá ser aumentada até uma dose máxima de 200 mg. Ao contrário do que acontece com a Fluoxetina, a biodisponibilidade das cápsulas de Sertralina aumenta na presença de alimentos e assim, a toma destas deverá ser realizada às refeições.^[70-71]

Habitualmente, manifesta como efeito secundário diarreia, numa percentagem mais elevada quando comparado com outros antidepressivos.^[68,69]

Em caso de esquecimento, o utente não deverá tomar a dose em dobro, sendo que em vez disso, deverá esperar até ao horário da próxima toma.^[70]

À semelhança da Fluoxetina, a medicação com Sertralina também não deverá ser realizada em simultâneo com um IMAOs, devendo apenas ser introduzida 14 dias após a descontinuação de um IMAO irreversível (não seletivo) ou descontinuada, pelo menos, 7 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível (não selectivo).^[70-73]

Este fármaco é extensamente metabolizado no fígado e a sua utilização em doentes hepáticos deve ser realizada com precaução, sendo que em casos de insuficiência hepática é recomendo a utilização do mesmo numa dose baixa ou caso estejamos perante uma disfunção hepática grave, o seu uso não é recomendado.^[70-73]

1.4.1.3. Usos *off-label* de SSRIs

Em relação aos usos *off-label* deste grupo farmacológico, estudos apresentam resultados promissores em áreas além daquelas que estes medicamentos foram previamente aprovados, uma delas é a nível da ejaculação precoce.^[74-76]

Num estudo realizado com uma amostra de 46 homens, com idades compreendidas entre os 22 e os 63 anos, e que apresentavam um quadro de ejaculação precoce, a Sertralina demonstrou aumentar o intervalo ejaculatório de forma dose-dependente. A uma dose de 25 mg, a Sertralina aumentou, em comparação ao placebo, o intervalo ejaculatório médio para 7,6 minutos onde nenhum dos homens com esta dose apresentaram anejaculação (incapacidade de libertação de sêmen). A 50 mg, o intervalo ejaculatório médio aumentou para 13,1 minutos, com quatro homens a sofrer de anejaculação e dois homens a sofrer efeitos secundários menores, como por exemplo sonolência, anorexia e dispepsia. Já com uma dose de 100 mg, o intervalo ejaculatório médio aumentou para 16,4 minutos, mas 10 homens sofreram anejaculação e dois homens sofreram disfunção erétil e diminuição do libido.^[74-76]

O possível uso para esta condição é explicada pelo facto que, o atraso ou inibição da ejaculação é um efeito secundário característico por parte dos medicamentos deste grupo. [74-76]

Para além disto, os SSRIs têm demonstrado bons resultado a nível da profilaxia da enxaqueca, apesar disto, os mesmos podem não ser bem tolerados por grande parte dos possíveis pacientes. Na maior parte destes estudos foi utilizada fluoxetina onde, contra um placebo, demonstrou uma diminuição da frequência da enxaqueca quando administradas em doses compreendidas entre as 20 e as 40mg. [76-78]

1.4.2. Antidepressivos Tricíclicos (TCAs)

Dentro dos fármacos que inibem a recaptação de serotonina e de noradrenalina existem os TCAs, que atuam através de um bloqueio da recaptação tanto de 5-HT como de noradrenalina a nível do terminal pré-sináptico, levando assim, a uma acumulação destes neurotransmissores na fenda sináptica. O aumento da concentração destes neurotransmissores a nível da fenda sináptica é o que leva ao seu efeito farmacológico como antidepressivos. Possuem a característica de interferirem noutros alvos, podem atuar como antagonistas competitivos dos recetores pós-sinápticos colinérgicos, recetores histamínicos (H1) e nos recetores muscarínicos. Esta característica justifica não o facto de apresentarem assim o seu efeito farmacodinâmico como também o diferente perfil de reações adversas que podem causar. [79-81]

As reações adversas mais comumente causadas por estes fármacos dizem respeito à xerostomia (secura da boca), obstipação, alterações visuais, retenção urinária, alterações cardíacas, efeitos ao nível do SNC onde podem ocorrer situações de confusão, efeitos hipnóticos sendo estes efeitos adversos muito associados ao bloqueio realizado por parte destes fármacos nos recetores de histamina e a hipotensão ortostática que irá depender da potência que o fármaco possui para o bloqueio de recetores adrenérgicos. [79-81]

Exemplos de fármacos TCAs são a Imipramina, primeiro fármaco desta família, a Amitriptilina (ambos aminas terciárias), a Desipramina e a Nortriptilina, metabolitos secundários dos anteriormente referidos; Doxepina; Nortriptilina; Protriptilina; Clomipramina. [79] De referir que estes diferentes fármacos diferem pela preferência aos vários receptores. Assim, os que possuem uma maior atividade sobre os recetores da noradrenalina possuem, por isso, um perfil de efeito diferente dos que apresentam maior afinidade para os inibidores da recaptação da serotonina. [80]

Aminas secundárias como é o caso da Nortriptilina, Desipramina apresentam a característica de causarem um maior bloqueio de recaptação de noradrenalina enquanto que as aminas terciárias, de exemplo a Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina, Trimipramina tendem a apresentar um maior bloqueio de recaptação de 5-HT a nível dos receptores pré-sinápticos. É difícil a caracterização do perfil farmacodinâmico e farmacocinético do grupo pois, em termos farmacocinéticos existe uma variabilidade que depende da existência, ou não, de metabólitos ativos e em termos farmacodinâmicos, da relação que apresentam de

eficácia/segurança, da estrutura e se possuem atuação noutros alvos que não os que estão diretamente envolvidos no controlo da depressão.^[79]

1.4.2.1. Amitriptalina

A Amitriptilina é comercializada em Portugal sob o nome comercial de **ADT®**. Para o tratamento da depressão, a dose recomendada é de 50 mg por dia, sendo que, em caso de necessidade, esta poderá ser aumentada em 25 mg a cada duas semanas até uma dose máxima de 150 mg por dia. A presença ou ausência de alimentos não afeta a biodisponibilidade do medicamento sendo assim indiferente a toma às refeições ou fora delas.^[82]

Em caso de esquecimento, o utente deverá esperar até ao horário da próxima toma e efetua-la.^[82]

O tratamento poderá ser realizado 14 dias após a descontinuação de IMAOs irreversíveis não seletivos e, no mínimo, um dia após a descontinuação da moclobemida reversível. Após uma descontinuação de 14 dias do tratamento com amitriptilina pode ser iniciado o tratamento com IMAOs de forma a não causar síndrome serotoninérgica sendo este resultado de uma maior estimulação de recetores de 5-HT no cérebro, que poderá induzir no doente um aumento da temperatura corporal, espasmos, um aumento da frequência cardíaca e delírio.^[82,83]

Não apenas a Amitriptalina mas também os TCAs, são metabolizadas a nível da CYP 2D6 e da CYP 2C19, isoenzimas estas que possuem um polimorfismo na população.^[82, 84]

1.4.2.2. Usos *off-label* da Amitriptalina

Apesar do uso da Amitriptilina não ter sido aprovado para a dor crónica, o seu uso no tratamento da dor neuropática em adultos tem sido suportado por estudos onde demonstram os seus benefícios para esta. Contudo, para doenças neuropáticas não específicas, a sua utilização não foi sustentada nesses mesmos estudos.^[82,85]

As doses para o tratamento da dor são em geral inferiores às da depressão sendo que, em norma, não ultrapassam os 100 mg, no caso de se tratar de um idoso ou de um doente com problemas cardiovasculares esta deverá ser de 75 mg e tudo o que a ultrapasse, deve ser realizada com cuidado. No início da terapêutica esta deve começar com 10 mg ao deitar e a dose deverá ser ajustada num intervalo de tempo entre os 3 a 7 dias com incrementos de dose de 10 a 25 mg.^[82,85]

1.4.3. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs)

Os SNRIs bloqueiam a recaptação de noradrenalina e serotonina, como os antidepressivos tricíclicos, mas apresentam a particularidade de terem menos potência na sua atividade sobre os recetores histamínicos e colinérgicos. Tal característica significa que estes fármacos possuem uma menor probabilidade de causar reações adversas típicas dos TCAs.^[86-89]

O seu efeito antidepressivo resulta da combinação da inibição da recaptação pré-sináptica de noradrenalina e de serotonina. Dentro desta classe incluem-se os seguintes fármacos: Venlafaxina; Duloxetina; Milnacipran.^[86- 89]

As reações adversas comuns a todos os fármacos que interferem com a captação de serotonina e noradrenalina, decorrem da acumulação de serotonina e noradrenalina. Assim, em função da potência para inibir cada um dos transportadores, pode-se ter, quer um maior predomínio dos efeitos serotoninérgicos (que induzirá manifestações gastrointestinais e alterações do libido, típicas dos inibidores da recaptação de serotonina) quer um maior predomínio dos efeitos noradrenérgico (provocando alterações a nível da pressão arterial, a nível da frequência cardíaca, situações de estimulação central (como insónia, ansiedade e agitação)). Poderá também estar presente a síndrome de descontinuação ou abstinência, pelo que é necessário ter em atenção a forma como se faz a interrupção do tratamento para atenuar o aparecimento destes sintomas.^[88,90]

1.4.3.1. Venlafaxina

Venlafaxina, comercializada sob o nome comercial de **Effexor®** ou sob a forma de medicamento genérico, é uma feniletilamina bicíclica com uma maior capacidade de inibir a recaptação de serotonina do que de noradrenalina, com uma dose diária de 75 mg. Atua essencialmente nos recaptadores de serotonina, contudo, com um aumento da dose para 225 mg por dia observam-se efeitos a nível dos transportadores de noradrenalina. É recomendado que a sua toma seja realizada todos os dias à mesma hora e às refeições.^[91]

No que toca aos seus efeitos adversos, a venlafaxina causa uma menor frequência de efeitos adversos relacionados com a parte cardiovascular, sedação e anticolinérgica, contudo, os pacientes que realizarem o tratamento com esta tendem a apresentar uma alta frequência de complicações gastrointestinais, desregulações do sono bem como disfunção sexual.^[91,92]

A sua formulação de microcápsulas, presentes no **Effexor XR®**, apresenta-se com vantagem clínica pelo facto de causar menos náuseas e vertigens, especialmente no início do tratamento.^[91,92]

1.4.3.2. Duloxetina

A Duloxetina, inicialmente comercializada sob a forma de **Cymbalta®**, entrou no mercado a 17 de Dezembro de 2004 e, ao longo do ano de 2015, foi aprovada a entrada de medicamentos genéricos de Duloxetina no mercado.^[93]

A nível do tratamento da depressão a dose inicial é de 60 mg e pode ser aumentada até um máximo de 120 mg por dia, contudo, não existe evidência que os doentes que não respondem à dose inicial possam adquirir benefícios com a realização de uma dose superior. Os efeitos da terapêutica geralmente aparecem após 2 a 4 semanas do início do tratamento. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do medicamento.^[93,94]

Em caso de esquecimento da toma, é recomendado que o doente a tome assim que se lembrar, a menos que esteja relativamente próxima da altura da dose seguinte, nesse caso apenas deverá realizar uma toma e não duas. ^[93,95]

Fármacos que inibam a CYP 1A2, interferem com a Duloxetina pelo facto desta enzima a metabolizar. Assim, inibidores desta isoenzima resultarão num aumento de concentrações de Duloxetina. Adicionalmente, os tratamentos com medicamentos que atuem no SNC deverão ser realizados uma maior precaução visto não ter ocorrido uma avaliação do uso da Duloxetina juntamente com outros medicamentos que atuam a nível do SNC. ^[94]

1.4.4. Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina

Pelo facto dos transportadores de Serotonina e de Noradrenalina serem membros da mesma família, estes apresentam semelhanças estruturais, assim, não é de estranhar que estes fármacos possam ter, em função da concentração, capacidade de bloquear estes dois recetores. Devido à proximidade estrutural que estes grupos de fármacos apresentam faz com que seja possível criar um bloqueio de outro grupo da mesma família. Este raciocínio pode também aplicar-se à sua possível ação sobre o transportador da dopamina. Devido ao facto do transportador da dopamina pertencer à mesma família dos transportadores da serotonina e de noradrenalina, os fármacos que inibem a recaptação destes dois últimos neurotransmissores, poderão também atuar sobre o transportador de dopamina. De facto, entre as características dos diferentes inibidores da recaptação de noradrenalina e de serotonina há uma componente que diz respeito à capacidade que estes fármacos podem ter para interferir sobre a captação de dopamina. ^[95,97]

1.4.4.1. Bupropiona

O fármaco Bupropiona, o único nesta classe que, promove uma acumulação de dopamina, é um fármaco com utilidade no tratamento de quadros de dependência, em situações de ansiedade ou desmotivação associadas a quadros de abstinência. Tal é justificável devido à relação que existente entre a dopamina e as situações de prazer que motivam o consumo de determinadas substâncias. Assim, o uso de fármacos que são capazes de manter um tônus dopaminérgico aumentado pode ser uma característica que diferencia estes fármacos para indicações em que é necessário atenuar consequências da privação de determinadas práticas, como é o caso dos quadros de abstinência. ^[98, 99]

1.4.5. Antagonistas dos Recetores 5-HT₂

Se uma acumulação de serotonina no SNC parece ser favorável a uma melhoria do quadro depressivo, também é verdade que alguns dos recetores parecem ter um efeito contrário, isto é, são capazes de causar um efeito depressivo, podendo adicionalmente provocar um aumento da ansiedade ou induzir comportamentos psicóticos, nomeadamente alucinações. ^[100,101]

Os recetores que estão envolvidos nesta resposta são da família dos recetores 5-HT_{2A}, que se ligam ao neurotransmissor endógeno, 5-HT. A razão pela qual a utilização de antagonistas da 5-HT_{2A} demonstra eficácia no tratamento da depressão deriva da possibilidade

de acumulação de serotonina a nível do espaço da fenda sináptica. Estes fármacos possuem capacidade de inibir, também, a recaptação de serotonina e noradrenalina.^[100,101]

Como reações adversas, estes fármacos causam a sedação e as típicas manifestações gastrointestinais que ocorre com os fármacos que interferem com as vias da serotonina; hipotensão ortostática, à semelhança do que foi descrito com os antidepressivos tricíclicos, por via do bloqueio adrenérgico; priapismo ou seja, ereção dolorosa, anormal e persistente não acompanhada de desejo sexual ou excitação; hepatotoxicidade, pouco frequentes, ainda que bastante graves. Dentro desta classe incluem-se os seguintes fármacos: Nefazodona, Trazodona (que possui a particularidade de causar efeitos sedativos muito marcados, razão pela qual este fármaco é usado, muitas vezes, como hipnótico) e a Mirtazapina.^[100,101]

1.4.5.1. Mirtazapina

A **Mirtazapina** atua por antagonismo dos auto-receptores alfa-2-adrenérgicos e recetores 5-HT₂ e 5-HT₃.^[102-105]

À semelhança da trazodona, doses de mirtazapina compreendidas entre as 15 e 30 mg poderão ser utilizadas para tratar distúrbios de sono. Não apresenta efeitos adversos sobre a função cardíaca e possui uma relativa reduzida interação com o metabolismo de fármacos metabolizados pela CYP2D6 o que inclui TCAs, alguns SSRIs, podendo assim ser usada em conjunto com estes em caso de necessidade.^[102-105]

Relativamente ao tratamento a dose inicial para tratamento desta é de 15 a 30 mg sendo a dose normal de tratamento entre 15 a 45 mg ocorrendo, contudo, um intervalo de 1 a 2 semanas antes de notados os efeitos da medicação.^[105]

Como potenciais interações, a mirtazapina pode aumentar a capacidade de sedação de alguns medicamentos opióides que atuem como antagonistas dos recetores H₁ como é o caso das benzodiazepinas por estas atuarem nesses mesmos recetores, devendo por isso ser dada especial atenção a este efeito.^[105, 106]

1.4.5.2. Usos *off-label* da Mirtazapina

Relativamente aos seus usos *off-label*, a Mirtazapina poderá ser utilizada a nível da insónia, fibromialgia, bem como *Stress* pós-traumático em combinação com os SSRIs.^[107-110]

Em relação ao seu efeito sob a fibromialgia, devido ao facto de não existir cura para os doentes que possuem este quadro clínico, as primeiras linhas terapêuticas têm como objetivo diminuir o impacto da doença na qualidade de vida do doente. Assim, a mirtazapina atua a nível da melhoria dos distúrbios de sono característicos, sendo este um aspeto crítico para a melhoria das manifestações da doença.^[109, 111] Em estudos realizados foi adicionalmente demonstrada a eficácia desta a nível da diminuição da dor.^[112-114]

1.4.5.3. Trazodona

A Trazodona é utilizada para um quadro de depressão e é indicada somente em adultos sendo que a dose inicial é de 150 mg com a possibilidade de ser aumentada em 75 mg até um máximo de 300 mg por dia.^[108,115]

Os comprimidos devem ser tomados de estômago vazio, uma vez por dia, à noite ou momentos antes da pessoa se deitar.^[108,115]

Apesar de ter sido introduzida no mercado como antidepressivo, o seu uso em *off-label* para o tratamento da insônia foi já extensamente revisto, demonstrando-se uma opção eficaz especialmente para um tratamento da insônia com um baixo risco, pois praticamente não produz nenhum hábito ou dependência e também os efeitos adversos decorrentes do seu uso são poucos ou praticamente nulos.^[108,115]

Algumas advertências são contudo necessárias, esta não deverá ser utilizada para o tratamento da insônia que derive de uma abstinência de opióides ou de alcoolismo.^[116,117]

1.4.6. Inibidores da Monoaminoxidase

Os Inibidores da Monoaminoxidase (iMAO) é um grupo que apresenta relevância histórica no processo de desenvolvimento de fármacos antidepressivos. Estes fármacos inibem a Monoaminoxidase, enzima importante na metabolização das monoaminas. Os fármacos que existem para serem usados no tratamento da depressão, diferem na sua seletividade para as diferentes isoformas: MAO A e MAO B, bem como na sua reversibilidade (se são reversíveis ou irreversíveis).^[119]

Como reações, estes fármacos tendem a causar hipotensão ortostática, aumento de peso e síndrome de abstinência que advém da interrupção abrupta deste tipo de tratamentos farmacológicos.^[118,119]

A interrupção do tratamento deve ser realizada de forma gradual e sob acompanhamento cuidadoso, podendo esta desencadear a ocorrência de psicose, excitação e confusão.^[118,119] Dentro desta classe incluem-se os seguintes fármacos: Isocarboxazida; Fenilzina; Selegilina; Tranilcipromina; Moclobemide; Pirlindol.^[119]

Devido às suas características especiais e as interações que possuem com os outros medicamentos, restrições na dieta, efeitos secundários e preocupações de segurança, geralmente o IMAOs são indicados para tratamentos onde os outros antidepressivos não realizam efeito. Algumas preocupações de segurança incluem o uso desta família de medicamento em simultâneo a outros antidepressivos, medicamentos para a dor, para alergia e até mesmo suplementação à base de plantas; a síndrome serotoninérgica decorrida da toma destes com outros medicamentos que aumentem o nível de serotonina.^[119]

1.4.7. Resultados e Conclusão

Tal como referido anteriormente, a escolha desta temática derivou, em muito, da crescente prevalência de doenças e distúrbios do foro psicológico especialmente num período pós pandemia.

Ao longo do estágio verifiquei a dispensa de elevadas quantidades de medicamentos antidepressivos e ansiolíticos, sendo este um problema cada vez maior com repercussões sérias a longo prazo, associado ao facto desta medicação possuir várias interações específicas com outros medicamentos que devem ser sempre vigiadas.

O tema foi apresentado à FCR sob a forma de uma formação interna com recurso a um *PowerPoint*, de forma a apoiar a apresentação desta temática. O *PowerPoint* utilizado, encontra-se no **Anexo IV** tendo a FCR mantido uma cópia caso seja necessária uma consulta num outro período posterior. Quanto à equipa da farmácia, estes consideraram a formação interessante com informação de relativa importância aquando da dispensa de antidepressivos de forma a verificar que não existem interações medicamentosas, perceção dos possíveis usos fora daqueles aprovados para esta classe de medicamentos, bem como, outras indicações úteis a serem conhecidas como o procedimento a realizar, por parte do utente, em caso de esquecimento da toma.

A realização deste projeto foi de extrema importância para a revisão de conceitos administrados ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. É muito diferente a forma como um estudante compreende os medicamentos, reações adversas e mecanismos de ação antes do estágio profissionalizante em comparação à prática profissional e daí a importância da realização deste projeto.

Projeto II – Medicamentos de Referência e Medicamentos Genéricos, diferenças e semelhanças para o utente

2.1. Medicamentos Genéricos

Um medicamento genérico é um medicamento que é desenvolvido com o objetivo de apresentar o mesmo efeito que o medicamento previamente autorizado. As semelhanças existentes entre o medicamento genérico e o medicamento de referência são a substância ativa, a dosagem, forma farmacêutica e indicação. Quanto à diferença entre ambos, esta poderá ser observada ao nível dos excipientes, bem como no preço de venda ao público.^[120-122]

Medicamentos genéricos são identificáveis pela Denominação Comum Internacional, sendo esta uma designação adaptada ou proposta pela Organização Mundial de Saúde para substâncias ativas de medicamentos. Segundo o decreto lei número 242/2000 de 26 de setembro, estes são obrigados a colocar a sigla de “MG”, que corresponde à abreviatura de Medicamento Genérico, na embalagem exterior do medicamento, seguida pelo nome do titular da AIM, pela dosagem e forma farmacêutica.^[124-126]

2.2. Medicamentos de Referência

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, denominamos um medicamento por medicamento de referência como um “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;”. Assim, é um medicamento cuja substância ativa foi autorizada e comercializada pela

primeira vez em mercado ao qual os medicamentos genéricos são comparados nos ensaios de bioequivalência.^[127,128]

2.3. Processo de autorização de Medicamentos de Referência e Genéricos

O próprio processo de autorização de um medicamento de referência é diferente daquele processo que é realizado para um medicamento genérico. O medicamento de referência é submetido a um processo de autorização de introdução no mercado (AIM) que deverá apresentar o *Common Technical Document* (CTD).^[120]

O CTD é, atualmente, aceite em regiões como os Estados Unidos da América, Europa e Japão, tendo sido criado pela *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) com o objetivo de harmonizar e apresentar a informação necessária para a entrada deste no mercado de forma clara e transparente, facilitando a revisão dos dados principais a serem avaliados. O CTD é constituído por 5 módulos diferente, contudo o módulo número 1 não faz parte do mesmo, já que a constituição requerida neste módulo varia conforme o diferente organismo regulador. O CTD encontra-se organizado da seguinte forma.^[120-122,128]

Módulo 1 onde é abordada a informação administrativa, regional e nacional.

Módulo 2 onde é apresentado um sumário geral de qualidade, avaliação pré-clínica e clínica;

Módulo 3 que engloba a documentação química, farmacêutica e biológica;

Módulo 4 constituído por relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância ativa e do medicamento;

Módulo 5 onde se encontram os relatórios dos ensaios clínicos.

Relativamente ao processo de AIM de um medicamento genérico, a constituição dos diferentes módulos presentes no CTD é diferente. Neste caso, o **Módulo 4** não é aplicável, visto que já foram previamente realizados os estudos não clínicos ao medicamento de referência e o **Módulo 5** apresenta os estudos de bioequivalência do genérico em relação ao medicamento de referência.^[122,123]

2.4. Ensaio de Bioequivalência

O *United States Food and Drug Administration*, define bioequivalência como "a ausência de uma diferença significativa na taxa e extensão em que o princípio ativo ou a fracção ativa ... fica disponível no local de ação do medicamento, quando administrado a mesma dose molar sob condições semelhantes, num estudo concebido de forma apropriada".^[123]

De acordo com a Diretiva 2001/83/EC, Artigo 10, da EMA, o motivo para a realização dos ensaios de bioequivalência é a demonstração da existência de uma equivalência entre o medicamento de referência e o medicamento genérico, estes devem apresentar a mesma substância ativa, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica. Após demonstrada a

equivalência, é possível a “extrapolação” entre os testes pré-clínicos e os ensaios clínicos, realizados previamente pelo medicamento de referência.^[121]

É de extrema importância referir que os isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância ativa são considerados a mesma substância ativa, desde que não possuam diferenças significativas relativas à propriedade, como são exemplo a segurança e/ou a eficácia.^[121,130]

2.4.1. Características de realização dos Ensaios

As recomendações apresentadas para os ensaios necessários a serem realizados de forma a concluir a bioequivalência de dois medicamentos não são constantes e dependem da formulação do medicamento.^[123]

Os voluntários para a realização dos ensaios de bioequivalência deverão ser, geralmente, indivíduos saudáveis com idade superior a 18 anos e com índice de massa corporal compreendido entre os 18.5 e os 30 kg/m².^[121, 131]

Apesar de ser recomendada a realização dos ensaios para formulações orais de libertação imediata, tanto em jejum como após a ingestão de alimentos, os ensaios realizados em jejum apresentam-se como os mais sensíveis para a potencial detecção de diferenças na biodisponibilidade, esta razão deve-se devido ao facto de que os alimentos alteraram as características de absorção. Não obstante, esta condição é afetada pelo tipo de medicamento em estudo, existindo possíveis exceções.^[121, 131]

Deverão ser realizados apenas ensaios em jejum quando é indicado pelo medicamento que a sua toma deverá ser realizada em jejum ou, no caso de ser expectável a ocorrência de efeitos adversos graves aquando da realização dos estudos com ingestão de alimentos. Por sua vez, quando são esperados sérios efeitos adversos na realização dos ensaios em jejum, a recomendação é que sejam apenas realizados os ensaios com ingestão de alimentos.^[131]

Relativamente aos ensaios realizados com ingestão de alimentos, no caso da não existência de orientações específicas deverão ser seguidas as seguintes, na composição da refeição deverá ser especificada o teor de proteínas, gordura e hidratos de carbono em gramas, calorias e o teor calórico relativo apresentado em percentagem. Deverá ser altamente calórica, sendo o recomendado entre 800 a 1000 kcal e as gorduras deverão apresentar 50% do conteúdo calórico total.^[121]

A amostra mínima destes ensaios deverá ser superior a 12 indivíduos devendo estes indivíduos ser representativos da população alvo do medicamento, ou seja, caso o medicamento seja para uso em ambos os géneros, a população de indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino deverão ser semelhantes. Já se o medicamento for para utilização de apenas um género, a população do estudo deverá ser constituída por indivíduos desse mesmo género. De reforçar que deve ser prestada especial em atenção, a episódios que os indivíduos apresentem que possam colocar em causa aquele que seria o normal perfil de concentração plasmática em função do tempo como são exemplo vômitos e diarreia sob a pena de os dados do indivíduo serem invalidados.^[121, 131]

2.4.2. Critérios de Aceitação de Resultados

Segundo a *Guideline* de bioequivalência da EMA, “Nos Ensaios para determinação da bioequivalência após a administração de uma dose única, os parâmetros a avaliar são, a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo ($AUC(0-t)$), ou, quando relevante, $AUC(0-72h)$, e a Concentração máxima. Para estes parâmetros, o rácio entre os produtos de teste e os de referência deverão encontrar-se num intervalo de aceitação entre 80,00% a 125,00%, inclusive, quando arredondados para duas casas decimais”. Quando se tratam de medicamentos que se caracterizem por possuírem um “Índice Terapêutico Estreito”, este intervalo de aceitação é diminuído para 90,00% até 111,00%.^[121]

Para estudos em que se pretenda determinar a “bioequivalência de formulações de libertação imediata no estado estacionário, $AUC(0-\tau)$ e $C_{max,ss}$ devem também ser analisados utilizando o mesmo intervalo de aceitação acima referido. Quando se pretendem utilizar dados urinários, a Excreção Urinária Cumulativa de substância inalterada desde a administração até ao tempo t ($Ae(0-t)$) deve ser analisado utilizando o mesmo intervalo de aceitação que o acima indicado para $AUC(0-t)$.”^[121]

2.4.3. Medicamentos Altamente Variáveis

Caso um medicamento não se enquadre no intervalo de valores acima referidos não quer necessariamente indicar que os medicamentos não são bioequivalentes. A exceção ocorre quando são submetidos ao estudo “medicamentos altamente variáveis”. São medicamentos altamente variáveis quando a intra-variabilidade é superior a 30% do coeficiente de variação (CV), nos ensaios farmacocinéticos. Tal acontece quando, após realizados dois ensaios nas mesmas condições, a variação dos resultados entre o primeiro ensaio e o segundo ensaio, numa determinada pessoa, é superior a 30%. Nestes casos, é necessário que ocorra uma extensão do intervalo de aceitação que, tal como foi referido em cima, é normalmente entre os 80.00 e os 125.00%.^[121, 131]

O CV (%) é calculado através da seguinte fórmula, onde o S_{WR} é o desvio padrão do logaritmo dos valores de C_{max} do medicamento de referência.^[121]

$$CV (\%) = 100\sqrt{e^{S_{WR}^2} - 1}$$

Desta forma, é utilizado o “Método de Bioequivalência Média em escala de referência” (RSABE) para que os intervalos de aceitação dos resultados relativos aos ensaios farmacocinéticos sejam ajustados, conforme a variabilidade interna observada. Quanto maior for a variabilidade, maior será então a janela de aceitação. Por exemplo, um CV igual a 40%, possui um intervalo de aceitação entre os 74,62% e os 134,02%.^[121]

As especificidades para o RSABE variam conforme as diferentes agências. Segundo a EMA, em termos da AUC, deverá enquadrar-se sempre no intervalo de 80.00% a 125.00%. Já para a C_{max} , quando o CV for superior a 30%, equivalente a um valor de S_{WR} de 0.294, é permitida a utilização do RSABE de forma a que o intervalo de aceitação seja ampliado até um intervalo máximo de 70.00% até 143.00%. Adicionalmente, a EMA exige que, neste caso, seja

incluída uma justificação para o facto de que um maior valor relativo à C_{max} “...é clinicamente irrelevante e que a variabilidade intra-pessoa calculada é uma estimativa confiável e não resultado de valores discrepantes.” [121, 131-132]

2.4.4. Motivos que induzem variabilidade

São vários os motivos que podem induzir uma alta variabilidade a nível dos parâmetros de bioequivalência. Alguns exemplos de aspetos que podem estar na origem desta variabilidade são o pH do lúmen intestinal, o trânsito intestinal, a possibilidade de ocorrer metabolismo pré-sistémico. [133]

2.4.5. Limitações dos ensaios farmacocinéticos

Os estudos farmacocinéticos deverão ser sempre considerados em conjunto com os outros dados fornecidos. Posto isto, bons resultados em ensaios farmacocinéticos entre o medicamento de referência e o medicamento genérico não colmata diferenças que sejam verificadas na realização de outros estudos como são exemplo os estudos de qualidade, segurança e não clínicos. [132]

2.4.6. Orientações da EMA para os ensaios de bioequivalência

No website da EMA é possível encontrar Diretrizes e orientações específica para os ensaios de bioequivalência de determinadas substâncias ativas. Um exemplo é o do Ibuprofeno, para formulações de libertação imediata onde a dose de substância ativa se encontre entre os 200 a 800 mg, os ensaios de bioequivalência deverão ser realizados em indivíduos saudáveis, em jejum e onde as variáveis farmacocinéticas a avaliar serão AUC_{0-t} , C_{max} e o tempo em que se atinge a C_{max} (T_{max}). Já para os ensaios de bioequivalência de comprimidos revestidos por película de Apixabano na dose de 2.5 e 5 mg, atualmente comercializados pela Pfizer® sob o nome comercial de Eliquis®, deverão ser realizados a indivíduos saudáveis, e os parâmetros farmacocinéticos a avaliar são a AUC_{0-t} e a C_{max} . [134-136]

2.5. Mercado de medicamentos genéricos em Portugal e sua Evolução

Num estudo realizado pela OCDE, onde foi analisado a quota em valor e volume dos medicamentos genéricos em diferentes países pertencentes à mesma, **Anexo V**, verificamos que Portugal apresenta um valor de 46% que corresponde a uma quota abaixo daquela que é a média Europeia. Contudo, este valor, mostra os esforços realizados pelos profissionais de saúde na promoção da literacia em saúde junto das pessoas e comunidades. [137,138]

Se olharmos para dados passados, verificamos que a quota de medicamentos genéricos no ano de 2003 se apresentava por volta dos 6,9%, valor este muito inferior à média da OCDE, na data referida e de países como o Reino Unido, líder na adoção de medicamentos genéricos, que já possuía quotas de 55,4%. [137,138]

Segundo dados do INFARMED relativos a 2020, onde é possível a visualização da quota de genéricos, verificamos que a quota de medicamentos genéricos no concelho do Porto é de 47,2%. Já na procura da quota por farmácia do distrito do Porto, a FCR é a 7ª farmácia do concelho onde a quota de medicamentos genéricos vendidos por farmácia é a mais baixa, apresentando um valor de 38,6%. Colocando em perspetiva, a quota mais alta de genéricos

vendidos por farmácia neste concelho é 60,7% e a mais baixa é 31,1%. Quer o valor apresentado pelo concelho do Porto quer aquele apresentado pela FCR encontram-se abaixo dos 49%, quota de genéricos apresentada por Portugal em 2020.^[137]

Assim, e seguindo as recomendações dadas pela Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares, é necessária a manutenção e implementação de uma postura pró-ativa relacionada com “campanhas e intervenções temáticas para a população sobre medicamentos genéricos”, a existência de “estudos e ferramentas para que os profissionais de saúde possam promover a literacia sobre medicamentos genéricos”, “avaliar as normas de orientação clínica e algoritmos de suporte à decisão clínica, logo que um medicamento genéricos esteja disponível e promover a sua adoção...” e “adequar os sistemas de incentivos para uma maior adoção de medicamentos genéricos”.^[138]

2.6. Panfleto informativo

Devido a estes valores e, após ter sido inúmeras vezes questionado sobre diferenças entre os medicamentos de referência e os genéricos bem como suposições de “se o genérico é mais barato então é porque é de pior qualidade”, decidi executar uma postura onde explicava o que motivava as diferenças no preço e onde endereçava as restantes preocupações destes. Adicionalmente criei um folheto informativo, **Anexo VI**, com o objetivo de fomentar a discussão sobre o tema dos medicamentos genéricos, bem como, elucidar os utentes e desmistificar as suposições criadas vulgarmente sobre estes. Na sua constituição decidi colocar resposta às perguntas mais regularmente levantadas como “as diferenças entre o medicamento de referência e respetivo genérico”, “características equivalentes” e o “motivo da diferença do preço” numa linguagem de fácil interpretação e adequada ao público alvo.

Os panfletos foram assim colocados no balcão da farmácia comunitária e eram distribuídos aos utentes aquando da existência de dúvidas sobre esta temática, acompanhados sempre de uma breve explicação.

2.7. Perspetivas futuras

Aquando da descoberta de um novo medicamento e a aprovação para este entrar no mercado, o mesmo fica protegido por exclusividade no mercado e uma patente que, por norma, tem validade por um período de 10 anos. A perda desta patente permite que outras empresas de indústria farmacêutica procedam ao lançamento de medicamentos genéricos para o mercado.

Alguns exemplos de medicamentos que perderão a patente num futuro próximo são:

Janumet® - comercializado pela Merck®, é um comprimido revestido por película e comercializado sob a forma de duas dosagens diferentes sendo elas o Janumet® 50 mg/850 mg que possui 50 mg de fosfato de sitagliptina mono-hidratada e 850 mg de cloridrato de metformina e o Janumet® 50mg/1000mg onde 50mg são de fosfato de sitagliptina mono-hidratada e 1000mg de cloridrato de metformina. Este medicamento é indicado para adultos que possuam um quadro de **Diabetes Mellitus do tipo 2**, e associa duas substâncias ativas com efeito hipoglicémico com mecanismos de ação complementares.^[139,140]

Januvia® - comercializado pela Merck®; é um comprimido revestido por película que apresenta três possíveis dosagens diferentes, Januvia® 25 mg, Januvia® 50 mg e Januvia® 100 mg; a substância ativa é o fosfato de sitagliptina mono-hidratado. Também este fármaco é indicado para o tratamento de **Diabetes Mellitus do tipo 2** em adultos, com o principal objetivo de controlar os picos de glicémia. ^[140,141]

Vimpat® - comercializado pela UCB®; é um comprimido revestido por película com quatro dosagens diferentes de 50mg, 100mg, 150mg e 200mg de lacosamida. Este medicamento é indicado em monoterapia ou como adjuvante para adultos, adolescentes e crianças a partir dos 2 anos de idade que apresentem quadro de **epilepsia**, bem como adjuvante no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas para adultos, adolescentes e crianças maiores de 4 anos, com epilepsia generalizada idiopática. ^[142]

Victoza® - comercializado pela Novo Nordisk®; é uma solução injetável em caneta pré-cheia que contém 18 mg de liraglutido em 3ml. É indicado no tratamento de adultos, adolescentes e crianças maiores de 10 anos de idade que apresentem **Diabetes Mellitus tipo 2** não controlada. Poderá ser utilizado em monoterapia, em situações em que a metformina é considerada inadequada devido a intolerância ou contra-indicações, ou então pode ser associado a outros medicamentos para o tratamento da diabetes. ^[143]

Eliquis® - comercializado pela Pfizer®; é um comprimido revestido por película com 2 dosagens diferentes, 2,5mg e 5mg de apixabano. É indicado na prevenção de **eventos tromboembólicos venosos** em adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, para prevenir a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais ou embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular ou para o tratamento de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. ^[144]

Forxiga® - comercializado pela Bristol Myers Squibb®; é um comprimido revestido por película que possui dapagliflozina propanodiol mono-hidratado equivalente a 5mg ou 10mg de dapagliflozina. Possui 3 indicações terapêuticas sendo elas: Diabetes Mellitus do tipo 2 para adultos e crianças maiores de 10 anos que possuam uma glicémia não controlado; para o tratamento de adultos com Insuficiência Cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida; para o tratamento de Doença Renal Crónica. ^[145]

Espera-se que o Janumet®, o Januvia® e o Vimpat® percam o seu direito de comercialização exclusiva, ou seja a sua patente, em 2022, o Victoza® entre 2023 e 2024, o Eliquis® entre 2025 e 2026 e a Forxiga® entre 2027 e 2028. De referir que muitos medicamentos utilizados como antidiabéticos irão perder a sua patente nos próximos 5 a 6 anos.

É esperado, segundo uma previsão do *Sellout HMR*, que o mercado de medicamentos genéricos (dos medicamentos sujeitos a prescrição médica), tenha um crescimento de aproximadamente 2,6% em 2022 aumentando assim o valor do mercado de medicamentos genéricos sujeitos a prescrição de 649,6 milhões de euros alcançados em 2021 para o valor esperado de 666,7 milhões de euros em 2022. ^[146]

2.8. Conclusões

Apesar do esforço realizado e de verificar o impacto positivo que este projeto apresentou em muitos dos utentes, alguns continuavam com as mesmas ideias pré-concebidas e mostravam-se inflexíveis relativamente à aquisição de medicamentos genéricos.

Considero que este projeto demonstrou um balanço positivo na comunidade onde a farmácia se encontra, por dar aos utentes informação confiável que lhes permitiu tomar uma decisão mais informada e consciente, independentemente da preferência da escolha do medicamento a ser dispensado.

Foi nos utentes mais jovens onde se notou um impacto maior do projeto. Muitos deles, após explicação, consideravam a sua decisão de compra do medicamento de referência, acabando por adquirir o medicamento genérico. Já os utentes com mais idade, mesmo após a explicação, permaneciam reticentes e raras eram as ocasiões onde mudavam a sua preferência.

Um aspeto que poderá explicar o facto da FCR apresentar valores reduzidos na quota de venda de medicamentos genéricos bem como a inflexibilidade na mudança de preferência do medicamento é a sua localização. A FCR localiza-se numa zona residencial onde o nível socio-económico dos moradores é médio-alto, não existindo assim questões económico-financeiras que, na maior parte dos casos, impossibilite a aquisição dos medicamentos de referência característicos por possuírem um custo mais elevado.

O Farmacêutico possui um papel muito importante naquela que é a sensibilização e educação para a saúde, assim, é de extrema importância a continuidade de ações como esta ou práticas que promovam a explicação dos motivos para as diferenças entre os medicamentos genéricos e os medicamentos de referência, de forma a colmatar a falta de confiança demonstrada pelos utentes na escolha de um medicamento genérico, mesmo tendo em conta o elevado nível de literacia da zona.

Promover a utilização de medicamentos genéricos permite combater situações onde, derivado a motivos económico-financeiras possa ser colocar em causa a adesão à terapêutica por parte do utente bem como uma diminuição dos custos para o SNS.

3. Conclusão Global

Considero o balanço final do estágio como positivo. Foi-me possível contactar ao longo destes 3 meses com cerca de 1.200 utentes, onde desenvolvi as minhas capacidades de comunicação, de ouvir e de empatia. Considero que retirei o máximo de proveito possível ao longo do curto período de tempo, devido às horas extra voluntárias que realizei, para que conseguisse aprender o máximo possível durante o período do meu estágio, chegando mesmo a realizar turnos de 12 horas. Apesar disto, nunca deixei de continuar a desenvolver outras competências, tendo participado em formações online como “*MAPS Global Town Hall: Strategic Insights and Medical Affairs Capabilities*” (5 horas), “*Industry Skills Event*” (5 horas) e o curso de “*Leadership and organizational behavior*” (17 horas) da Universidade de Bocconi.

Referências Bibliográficas:

- [1] Diário da República Eletrónico: Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, <https://dre.pt/application/conteudo/641148> (acedido janeiro 2022)
- [2] Santos HJ CI, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3ª Edição (acedido janeiro 2022)
- [3] Diário da República Eletrónico: Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, www.dre.pt (acedido a janeiro de 2022).
- [4] INFARMED: “Covid-19 Fase de Mitigação, Uso de Máscaras na Comunidade”, www.infarmed.pt (acedido a janeiro de 2022).
- [5] WHO: “Coronavirus Disease (COVID-19): Masks”, <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-masks> (acedido a janeiro de 2022).
- [6] Medpartner: “Diferenças entre máscaras cirúrgicas e respirador”, https://www.medpartner.pt/qual-a-diferenca-entre-mascara-cirurgica-respirador-ffp2-e-respirador-qn95/?doing_wp_cron=1649166937.4803109169006347656250 (acedido a janeiro de 2022)
- [7] Schmidt F.: “Coronavirus: Face mask, face shield, FFP2, N95, KN95 – What’s the difference?”, <https://www.dw.com/en/coronavirus-face-mask-face-shield-ffp2-n95-qn95-whats-the-difference/a-52291265> (acedido a janeiro de 2022)
- [8] Almeida, Teresa; Fernandes, Ana; Marques Ernesto, et al. – Guia de Seleção de Aparelhos de Proteção Respiratória Filtrante, setembro de 2016, ISBN978-989-8076-97-7
- [9] SNS: “Covid-19 | Uso máscaras na comunidade”, <https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/04/14/covid-19-uso-mascaras-na-comunidade/>, (acedido a janeiro de 2022)
- [10] Brooks J.; Beezhold D.; Noti J.; et al. Maximizing Fit for Cloth and Medical Procedure Masks to Improve Performance and Reduce SARS-CoV-2 Transmission and Exposure, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:254–257. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7007e1>
- [11] Smith W., Urade Y., Jakobsson P., Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoïd biosynthesis. *Chem Rev*. 2011;111(10):5821-5865. doi:10.1021/cr2002992
- [12] INFARMED: “Resumo das Características do Medicamento, Ibuprofeno”, [https://www.grupoazevedos.com/content/files/Ibuprofeno_AZ_600mg_\(aprov_04-13\).pdf](https://www.grupoazevedos.com/content/files/Ibuprofeno_AZ_600mg_(aprov_04-13).pdf) (acedido a fevereiro de 2022)
- [13] Orlando B.; Lucido M.; Malkowski M., The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. *J Struct Biol*. 2015;189(1):62-66. doi:10.1016/j.jsb.2014.11.005
- [14] Cryer B.; Feldman M. – “Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs”, Volume 104, Issue 5, Pages 413-421, 1998, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00091-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00091-6)
- [15] Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17(6):275-342. doi:10.1007/s10787-009-0016-x
- [16] Hermans M.A.W.; Otten R., “Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: not always an allergy!” in *The Netherlands Journal of Medicine*, March 2018, Vol. 76, No. 2, <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1946>

- [17] Ratan N. Ibuprofen Allergy: Symptoms, Diagnosis & Treatment. News-Medical.net. <https://www.news-medical.net/health/Ibuprofen-Allergy-Symptoms-Diagnosis-Treatment.aspx>. (Acedido a fevereiro de 2022).
- [18] Steinke J.; Wilson J.; Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. *J Asthma Allergy*. 2016;9:37-43. doi:10.2147/JAA.S88739
- [19] Woo S.; Luu Q.; Park H.; NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (NERD): From Pathogenesis to Improved Care. *Front Pharmacol*. 2020; 11:1147 doi:10.3389/fphar.2020.01147
- [20] Hagan J.; Laidlaw T.; Divekar R.; et al. Urinary Leukotriene E4 to Determine Aspirin Intolerance in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):990-997.e1. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.004
- [21] Laidlaw T.; Boyce J.; Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2):195-210. doi:10.1016/j.iac.2012.11.006
- [22] Cahill K.; Laidlaw T.; Pathogenesis of Aspirin-Induced Reactions in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(4):681-691. doi:10.1016/j.iac.2016.06.005
- [23] Oussalah A.; Mayorga C.; Blanca M.; et al. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy*. 2016;71(4):443-462. doi:10.1111/all.12821
- [24] Infarmed: “Resumo das Características do Medicamento, Ananase”, <https://www.farmaciaarade.pt/wp-content/uploads/2020/05/Folheto-Informativo-Ananase.pdf> (acedido a fevereiro de 2022)
- [25] EMA: “Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan”, EMEA-001705-PIP02-15-M03, https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0458/2020-ema-decision-1-december-2020-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-planemea_en.pdf, (acedido a fevereiro de 2022)
- [26] Plenvu - A Low-Volume PEG-Based Colonoscopy Preparation | The Medical Letter, Inc. <https://secure.medicalletter.org/article-share?a=1564c&p=tml&title=Plenvu%20-%20A%20Low-Volume%20PEG-Based%20Colonoscopy%20Preparation&cannotaccesstitle=1>. (Acedido a fevereiro de 2022).
- [27] Salix Pharmaceuticals: “PLENVU- Highlight Information”, <https://shared.salix.com/globalassets/pi/plenvu-pi.pdf>, (Acedido a fevereiro de 2022)
- [28] Norgine: “Moviprep, information for the user”, <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.289.pdf> (acedido a fevereiro de 2022)
- [29] Information for Healthcare Professionals, <https://plenvuhcp.com/#>. (acedido a fevereiro de 2022).
- [30] Kingston-Smith H.; Gunaratne A.; Saxon J.; et al. A Comparative Clinical Study of a Novel Pre-colonoscopy Bowel Capsule Preparation Against Two Commercially Available Liquid Preparations. *Front Med Technol*. 2021;2:622252. doi:10.3389/fmedt.2020.622252
- [31] Moviprep – Folheto Informativo. Medikamio.com. https://medikamio.com/pt-pt/medicamentos/moviprep/pil#what_used. (Acedido a fevereiro de 2022)

- [32] Ministério da Saúde: “Preparação para Colonoscopia - Moviprep ®-Informações Gerais”, https://www.chuc.min-saude.pt/media/Gastroenterologia/MOVIprep_2.pdf, (acedido a fevereiro de 2022)
- [33] Korsten M.; Spungen A.; Radulovic M.; et al. Neostigmine Administered With MoviPrep Improves Bowel Preparation for Elective Colonoscopy in Patients With Spinal Cord Injury: A Randomized Study. *J Clin Gastroenterol*. doi:10.1097/MCG.0000000000000284
- [34] Montani D., Günther S., Dorfmueller P., et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:97. doi:10.1186/1750-1172-8-97
- [35] Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. Hipertensão Pulmonar, <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/distúrbios-pulmonares-e-das-vias-respiratórias/hipertensão-pulmonar/hipertensão-pulmonar> (acedido a fevereiro de 2022).
- [36] Sociedade Portuguesa de Cardiologia: “Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Pulmonar”, <https://spc.pt/wp-content/uploads/2019/10/Hipertens%C3%A3o-Pulmonar.pdf>, (acedido a fevereiro de 2022)
- [37] Barreto A.; Franchi S., et al. Pulmonary Arterial Hypertension, Physiopathology, Genetic Aspects and Response to the Chronic use of Sildenafil, 2005, <https://www.scielo.br/j/abc/a/DWPzxFykSqcbDx6y6N9jGjH/?lang=pt&format=pdf> (acedido a fevereiro de 2022)
- [38] “Pulmonary hypertension” <https://www.nhs.uk/conditions/pulmonary-hypertension/treatment/>. (Acedido a fevereiro de 2022).
- [39] “Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension”, https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. Published 2022. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [40] Nazzareno G., Barberà J., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension, August 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1413687
- [41] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Tadalafil <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547910/>
- [42] Tadalafil. Pulmonary Hypertension Association. <https://phassociation.org/patients/treatments/tadalafil/>. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [43] “Cyclic GMP Cycle.” <https://www.reading.ac.uk/nitricoxide/intro/no/cgmp.htm>. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [44] Lavrador M., Cabral A., “Medicamentos Frequentemente sujeitos a prescrição off-label”, Ordem dos Farmacêuticos, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_janeiro_marcy_2020_af_3433897205e99eb4ec995a.pdf (acedido a fevereiro de 2022)
- [45] Ema: “Off-label use.” <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use>. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [46] “Prescrição de medicamentos off-label” <https://www.newsfarma.pt/artigos/2278-prescri%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos-off-label-liberdade-e-responsabilidade.html>. (Acedido a fevereiro de 2022)

- [47] INFARMED: Torgal J., Circular Informativa n.o 184/CD., I.P.. Lisboa; 2010 p. 1. www.infarmed.pt (Acedido a fevereiro de 2022)
- [48] Skånland S., Ciešlar-Pobuda A., Off-label uses of drugs for depression, *European Journal of Pharmacology*, Volume 865, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172732>.
- [49] Passos L, Prazeres F, Teixeira A, Martins C. Impact on Mental Health Due to COVID-19 Pandemic: Cross-Sectional Study in Portugal and Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6794. doi:10.3390/ijerph17186794
- [50] Smith K., Mental health: A world of depression, *Nature* 2014 Vol. 515 Issue 7526 Pages 180-181, DOI: <https://doi.org/10.1038/515180a>
- [51] Anthes, E.; Depression: A change of mind. *Nature* **515**, 185–187 (2014), <https://doi.org/10.1038/515185a>
- [52] Wang J, Wu X, Lai W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e017173. DOI:10.1136/bmjopen-2017-017173
- [53] Depression. Who.int. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [54] SNS: Depressão e Saúde Mental, <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/>, (acedido a fevereiro de 2022)
- [55] FDA: “Women and Depression.” <https://www.fda.gov/consumers/women/women-and-depression>. (acedido a fevereiro de 2022)
- [56] Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
- [57] Feighner J. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *Psychiatrist.com*. <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/mechanism-action-antidepressant-medications/>. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [58] Stahl S.; Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects, *Journal of Affective Disorders*, Volume 51, Issue 3, 1998, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00221-3).
- [59] Martínez M., Chen C., The Multifaceted Effects of Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR) on Anxiety, Implicit Moral Attitudes, and Harmful Behaviors, *Frontiers in Psychology*, 2020, DOI=10.3389/fpsyg.2020.01521
- [60] “Side effects - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)”, <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/ssri-antidepressants/side-effects/>. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [61] Ferguson J.; SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(1):22-27. doi:10.4088/pcc.v03n0105
- [62] Edinoff A.; Akuly H.; Hanna T.; et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int*. 2021;13(3):387-401. Published 2021 Aug 5. doi:10.3390/neurolint13030038
- [63] INFARMED: “Medicamentos que em 04 de abril de 2022 estavam abrangidos pelo SPR”, https://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=spr&fonte=dc&escolha_dci=Rmx1b3hldGluYQ (Acedido a fevereiro de 2022)

- [64] Bymaster F., Zhang W., Carter P., et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;160(4):353-361. doi:10.1007/s00213-001-0986-x
- [65] EMA, “Resumo das Características do Medicamento, Prozac”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prozac-article-6-12-referral-annex-i-ii-iii_pt.pdf (acedido a fevereiro de 2022)
- [66] Fluoxetine, <https://www.drugs.com/fluoxetine.html> (acedido a fevereiro de 2022)
- [67] Sohel A., Shutter M., Molla M. Fluoxetine. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459223/>
- [68] Edinoff A., Akuly H., Hanna T., Ochoa C., Patti S., Ghaffar Y., et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurology International*. 2021; 13(3):387-401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
- [69] Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T., et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006117. doi:10.1002/14651858.CD006117.pub2
- [70] EMA, “Resumo das Características do Medicamento, Zoloft”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zoloft-article-30-referral-annex-i-ii-iii-iv_pt.pdf (acedido a fevereiro de 2022)
- [71] What to Expect When Taking Zoloft. Verywell Health. <https://www.verywellhealth.com/zoloft-5077993> (Acedido a fevereiro de 2022)
- [72] Singh HK, Saadabadi A. Sertraline. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547689/>
- [73] Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
- [74] Waldinger M., Hengeveld M., Zwinderman A., Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(4):274-281. doi:10.1097/00004714-199808000-00004
- [75] McMahon C., Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride. *Int J Impot Res*. 1998;10(3):181-185. doi:10.1038/sj.ijir.3900344
- [76] Stone K., Viera A., Parman C., Off-label applications for SSRIs. *Am Fam Physician*. 2003;68(3):498-504.
- [77] Adly C., Straumanis J., Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache*. 1992;32(2):101-104. doi:10.1111/j.1526-4610.1992.hed3202101.x
- [78] Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1998;18(5):283-286. doi:10.1046/j.1468-2982.1998.1805283.x
- [79] Moraczewski J., Aedma K. Tricyclic Antidepressants. In: StatPearls StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>
- [80] Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-748. doi:10.1038/sj.bjp.0707253
- [81] Richelson E. Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants. *Mayo Clin Proc*. 1983;58(1):40-46.
- [82] EMA, “Resumo das Características do Medicamento, Saroten”,

- <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1886316/Saroten+anexo/f3a8d7cf-1bac-47fe-86e1-c0b5d1c57acf> (acedido a fevereiro de 2022)
- [83] Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. Síndrome Serotoninérgica, <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/les%C3%B5es-e-envenenamentos/dist%C3%BArbios-causados-pelo-calor/s%C3%ADndrome-serotonin%C3%A9rgica> (acedido a fevereiro de 2022).
- [84] Rudorfer M., Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol.* 1999;19(3):373-409. doi:10.1023/a:1006949816036
- [85] Moore R., Derry S., Aldington D., Cole P., Wiffen P., Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD008242 DOI:10.1002/14651858.CD008242.pub3
- [86] Mayo Clinic: “Helpful for chronic pain in addition to depression.” <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/antidepressants/art-20044970>. (Acedido a fevereiro de 2022)
- [87] Brunello N., Mendlewicz J., Kasper S., et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 12, Issue 5, 2002, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00057-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00057-3).
- [88] Nelson J., A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for treatment of major depression, *Biological Psychiatry*, Volume 46, Issue 9, 1999, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00173-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00173-0)
- [89] Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, <https://www.drugs.com/drug-class/ssnri-antidepressants.html>, (acedido a fevereiro de 2022)
- [90] Whiskey E., Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *Journal of Psychopharmacology.* 2013;27(8):732-739. doi:10.1177/0269881113492027
- [91] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Venlafaxina”, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/RCM+-+Venlafaxina.doc/28fbdd87-20e2-404a-b525-39c58d3e3de7> (acedido a março de 2022)
- [92] Singh D., Saadabadi A. Venlafaxine. In: StatPearls StatPearls Publishing; 2022 Jan: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/>
- [93] EMA, Resumo das Características do Medicamento, Cymbalta, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cymbalta-epar-product-information_pt.pdf (acedido a março de 2022)
- [94] CYMBALTA 60 mg cápsulas gastrorresistentes - Folheto. Medikamio.com. <https://medikamio.com/pt-pt/medicamentos/cymbalta-60-mg-capsulas-gastrorresistentes/pil>. (Acedido a março de 2022)
- [95] Mayo Clinic: “Duloxetine (Oral Route) Proper Use” <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/duloxetine-oral-route/proper-use/drug-20067247>. (Acedido a março de 2022)
- [96] Dhaliwal J., Spurling BC., Molla M. Duloxetine. StatPearls StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549806/> (Acedido a março de 2022)
- [97] Sansone RA., Sansone LA., Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11(3-4):37-42.
- [98] Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. Tratamento farmacológico da depressão, <https://www.msdmanuals.com/pt-profissional/transtornospsiqui%C3%A1tricos/tra>

nostornos-do-humor/tratamento-farmacol%C3%B3gico-da-depress%C3%A3o#v27413090_pt (acedido a fevereiro de 2022).

[99] Huecker MR., Smiley A., Saadabadi A., Bupropion In: StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/?report=classic> (acedido a fevereiro de 2022).

[100] Zięba A, Stępnicki P, Matosiuk D, Kaczor AA. Overcoming Depression with 5-HT_{2A} Receptor Ligands. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):10. DOI:10.3390/ijms23010010

[101] Schwasinger-Schmidt T., Macaluso M. Other Antidepressants. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;250:325-355. DOI:10.1007/164_2018_167

[102] Holm KJ., Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs.* 1999;57(4):607-631. doi:10.2165/00003495-199957040-00010

[103] Al-Majed A., Bakheit A., et al. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Volume 43, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2018.01.002>

[104] Holm, K.J., Markham, A. Mirtazapine. *Drugs* 57, 607–631 (1999). <https://doi.org/10.2165/00003495-199957040-00010>

[105] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Mirtazapina,” <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/RCM.doc/968503dc-1d07-4e1e-b017-ccc44fba59b4> (acedido a março de 2022)

[106] Hartmann PM. Mirtazapine: a newer antidepressant. *Am Fam Physician.* 1999;59(1):159-161.

[107] Jilani TN., Gibbons JR., Faizy RM., et al. Mirtazapine. In: StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519059/> (acedido a março de 2022)

[108] Atkin T., Comai S., Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197-245. DOI:10.1124/pr.117.014381

[109] Ottman AA., Warner CB., Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2217-2224. DOI:10.1007/s00296-018-4068-3

[110] Schneier FR., Campeas R., Carcamo J., et al. COMBINED MIRTAZAPINE AND SSRI TREATMENT OF PTSD: A PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. *Depress Anxiety.* 2015;32(8):570-579. doi:10.1002/da.22384

[111] Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. Fibromialgia, <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/bursite-tendinite-e-fibromialgia/fibromialgia> (Acedido a março de 2022).

[112] Yeephu S, Suthisisang C, Suttiruksa S, Prateepavanich P, Limampai P, Russell IJ. Efficacy and Safety of Mirtazapine in Fibromyalgia Syndrome Patients: A Randomized Placebo-Controlled Pilot Study. *Annals of Pharmacotherapy.* 2013;47(7-8):921-932. doi:10.1345/aph.1R725

[113] Miki K., Murakami M.; Oka H.; Onozawa K.; Yoshida S.; Osada K., Efficacy of mirtazapine for the treatment of fibromyalgia without concomitant depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japan, PAIN: September 2016 - Volume 157 - Issue 9 - p 2089-2096 doi: 10.1097/j.pain.0000000000000622

[114] INFARMED: “Resumo das Características do Medicamento, Trazodona”,

- https://tecnifar.pt/s/RCM-Trazone-OD_v0500_20170726.pdf (Acedido a março de 2022)
- [115] Jaffer KY., Chang T., Vanle B., et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(7-8):24-34.
- [116] Stein MD., Kurth ME., Sharkey KM., et al. Trazodone for sleep disturbance during methadone maintenance: a double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2012;120(1-3):65-73. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.06.026
- [117] Friedmann PD, Rose JS, Swift R, Stout RL, Millman RP, Stein MD. Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: a double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1652-1660. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00742.x
- [118] Mayo Clinic: “An option if other antidepressants haven't helped” <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/maois/art-20043992>. (Acedido a março de 2022)
- [119] Laban T, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) In: StatPearls, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539848/?report=classic>, (Acedido a março de 2022)
- [120] Hasan, M. , Shimu, S. , Akther, A. , Jahan, I. , Hamiduzzaman, M. and Hasan, A. (2021) Development of Generic Drug Products by Pharmaceutical Industries Considering Regulatory Aspects: A Review. *Journal of Biosciences and Medicines*, **9**, 23-39. doi: 10.4236/jbm.2021.910003.
- [121] EMA: “Guideline on the investigation of Bioequivalence”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf (Acedido a março de 2022)
- [122] Ponciano F., Ordem dos Farmacêuticos, Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2013/2013_Filipa_Alexandra_Mendes_Ponciano.pdf (Acedido a março de 2022)
- [123] Bioequivalence. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/abbreviated-new-animal-drug-applications/bioequivalence>. (Acedido a abril de 2022)
- [124] Nunes A., Ferreira D., Matos A., Julião R., The Portuguese generic medicines market: What's next?, Health Policy, Volume 124, Issue 4, 2020, (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016885102030049X>, (Acedido a março de 2022)
- [125] INFARMED, Glossário, https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Fentidades%3Fp_auth%3DYb3oZvjB%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=27287&_101_type=content&_101_urlTitle=glossario&inheritRedirect=false (acedido março 2022)
- [126] Diário da República Eletrónico: Decreto-Lei nº 242/2000, de 26 de setembro, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/242-2000-560266> (acedido março 2022)

- [127] FDA Glossary of Terms. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms>. (Acedido março 2022)
- [128] Diário da República Eletrónico: Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f (Acedido março 2022)
- [129] Rafi, N., Sandeep, D.S. and Narayanan, A. (2018) Regulatory Requirements and Registration Procedure for Generic Drugs in USA. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 52, 544-549.
- [130] EMA: “Regulatory Procedural Guideline”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf (Acedido março 2022)
- [131] Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submit. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug>. (Acedido a abril de 2022)
- [132] EMA: “Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions answers” <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers#1.-pharmacokinetics-section>. (Acedido a abril de 2022)
- [133] Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J*. 2008;10(1):148-156. doi:10.1208/s12248-008-9015-x
- [134] EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ibuprofen-oral-use-immediate-release-formulations-200-800-mg-product-specific-bioequivalence_en.pdf. (Acedido a abril de 2022)
- [135] EMA: “Product-specific bioequivalence guidance” <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/researchdevelopment/scientificguidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>. (Acedido a abril de 2022)
- [136] EMA: “Apixaban product-specific bioequivalence guidance” <https://www.ema.europa.eu/en/apixaban-product-specific-bioequivalence-guidance>. (Acedido a abril de 2022)
- [137] INFARMED: “Medicamentos Genéricos por Farmácia”, <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-ambulatorio/medicamentos-genericos-por-farmacia>, (Acedido a março de 2022)
- [138] APOGEN, GSK, “Estudo de Perceção sobre Medicamentos Genéricos”, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/WWW/noticias/apogen_briefing_med ia_estudo_mg.pdf (Acedido a março de 2022)
- [139] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Janumet”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/janumet-epar-product-information_pt.pdf (Acedido a março de 2022)

- [140] Clark M. Outlook and Drugs Going Off Patent - MedCallRX. MedCallRX. <https://medcallrx.com/2022-outlook-and-drugs-going-off-patent/> (Acedido a março de 2022)
- [141] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Januvia”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_pt.pdf (Acedido a março de 2022)
- [142] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Vimpat”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_pt.pdf (Acedido a março de 2022)
- [143] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Victoza”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pt.pdf (Acedido a março de 2022)
- [144] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Eliquis”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf (Acedido a março de 2022)
- [145] INFARMED, “Resumo das Características do Medicamento, Forxiga”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf (Acedido a março de 2022)
- [146] *Health Market Research, HMR, Market Watch Portugal*, dezembro 2021, https://www.hmr.co.com/wp-content/uploads/2022/01/Market-Watch-Portugal_2021_Dezembro.pdf (Acedido a abril de 2022)

ANEXO I - Cronograma Estágio

Atividades Desenvolvidas	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	1ª semana de Março
Armazenamento de produtos farmacêuticos				
Receção e conferência de encomendas				
Reposição de Stock				
Controlo de prazos de validade				
Atendimento e dispensa de MPS				
Devoluções a Fornecedores				
Determinação de parâmetros bioquímicos				
Realização do Projeto I				
Realização do Projeto II				

	Realizei em conjunto com um dos membros da Farmácia Cristo Rei
	Realizei autonomamente, com supervisão do responsável
	Não realizei

ANEXO II - A suspensão da medicação ativa aquando da preparação para a realização da colonoscopia [32]

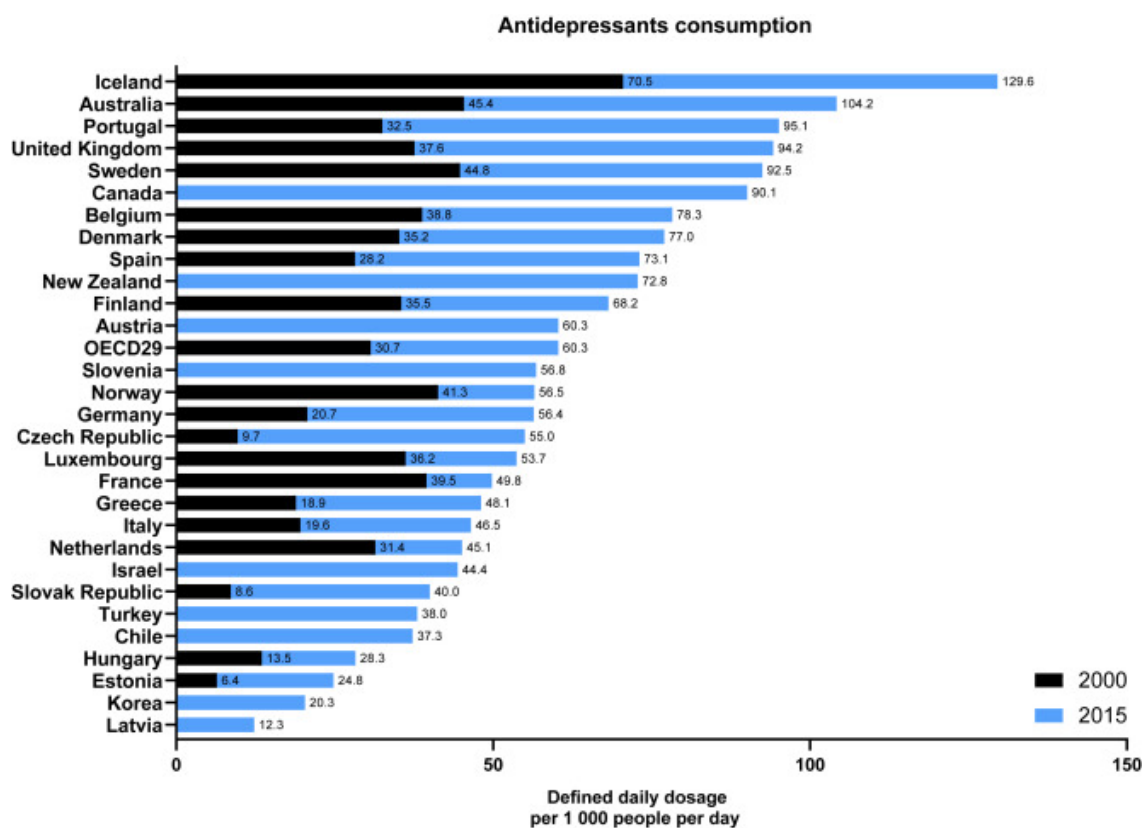
ANTICOAGULANTES	
Princípio ativo (Nome comercial)	Nº de dias em que deve suspender antes do dia do exame*
Varfarina (Varfine®), Acenocumarol (Sintrom®) (Fluindiona, Fenprocumona)	5 dias deverá realizar uma análise do INR na véspera do exame
Dabigatran (Pradaxa®), Apixabano (Eliquis®), Rivaroxabano (Xarelto®), Edoxabano (Lixiana®), Fondaparinux (Arixtra®)	2 dias (pelo menos 48 horas) 3 dias (pelo menos 72 horas) se Pradaxa® e insuficiência renal moderada
Enoxaparina (Lovenox®), Dalteparina (Fragmin®)	1 dia (pelo menos 24 horas)

*Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: BSG and ESGE guidelines. *Endoscopy*. 2016

ANTIAGREGANTES PLAQUETARES	
Princípio ativo (Nome comercial)	Nº de dias em que deve suspender antes do dia do exame*
Ticlopidina (Tiklyd®, Aplaket®, Ticlodix®)	10 dias
Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Effient®), Ticagrelor (Brilique®), Dipyridamol (Persantin®, Aggrenox®), Indobufeno (Ibustrin®), Triflusal (Tecnosal®), Cilostazol	5 dias
Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, AAS®, Cartia®, Tromalyt®)	Não suspender a não ser em procedimentos complexos (mucosectomia ou disseção submucosa) Neste caso, se não houver contraindicação, suspender 7 dias

*Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: BSG and ESGE guidelines. *Endoscopy*. 2016

ANEXO III - Consumo de medicamentos para a depressão nos países da OCDE em 2000 e 2015 [48]



Health at a glance 2017: OECD indicators. OECD, 2017

ANEXO IV – Powerpoint de suporte para formação interna, “Depressão e usos *Off-Label* de Antidepressivos”






Depressão e usos *Off-Label* de Antidepressivos

Diogo Clemente

Porto, março 2022

Depressão no mundo

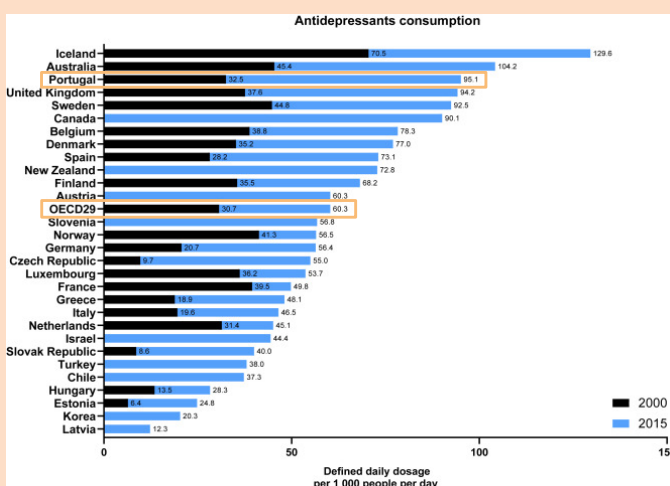


Fig.1 Health at a glance 2017: OECD indicators. OECD, 2017

5. Conclusions

Go to: ▶

Evidence suggests that the presence of mental illness was considerably higher than pre-COVID-19 levels, both in Portugal and Brazil. The prevalence of anxiety was 71.3% (mild anxiety was present in 43.1%), the prevalence of depression was 24.7% and 23.8% of the sample had both depression and anxiety. Consequently, well-being was below average. Portugal and Brazil will have to be prepared for future consequences of poor mental health and contribute immediate psychological support to their adult population.

Fig.2 Passos L, Prazeres F, Teixeira A, Martins C. Impact on Mental Health Due to COVID-19 Pandemic: Cross-Sectional Study in Portugal and Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6794. doi:10.3390/ijerph17186794

Depression is a common illness worldwide, with an estimated 3.8% of the population affected, including 5.0% among adults and 5.7% among adults older than 60 years (1). Approximately 280 million people in the world have depression (1). Depression is different from usual mood fluctuations and short-lived emotional responses to challenges in everyday life. Especially when recurrent and with moderate or severe intensity, depression may become a serious health condition. It can cause the affected person to suffer greatly and function poorly at work, at school and in the family. At its worst, depression can lead to suicide. Over 700 000 people die due to suicide every year. Suicide is the fourth leading cause of death in 15-29-year-olds.

Fig.3 World Health Organization, Depression, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

O que é a Depressão?



Depression results from a complex interaction of social, psychological, and biological factors. People who have gone through adverse life events (unemployment, bereavement, traumatic events) are more likely to develop depression. Depression can, in turn, lead to more stress and dysfunction and worsen the affected person's life situation and the depression itself.

Fig.4 World Health Organization, Depression, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

During a depressive episode, the person experiences significant difficulty in personal, family, social, educational, occupational, and/or other important areas of functioning.

A depressive episode can be categorised as mild, moderate, or severe depending on the number and severity of symptoms, as well as the impact on the individual's functioning.

Fig.5 World Health Organization, Depression, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

A tristeza é um estado emocional que faz parte da vida psíquica. É uma reação normal a situações de perda ou impotência, mas geralmente limitada no tempo. Uma depressão é um estado clínico que tem um impacto relevante na vida da pessoa. Causa sofrimento tanto para o próprio como para os seus familiares e amigos. Trata-se de uma perturbação que pode ser grave não sendo sinal de fraqueza.

Fig.6 SNS: Depressão e Saúde Mental, <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/>

3

Antidepressivos



- 01 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs)
- 02 Antidepressivos Tricíclicos (TCAs)
- 03 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs)
- 04 Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina
- 05 Antagonistas dos Recetores 5-HT₂
- 06 Inibidores da Monoaminoxidase

4

01) Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs)

- Maior quantidade de 5-HT na fenda sináptica e maior ativação dos receptores pós-sinápticos

Efeitos:

5-HT₁ – Antidepressivos e ansiolíticos

5-HT₂ – Ansiedade, Insônia, Disfunção Sexual

5-HT₃ – Náuseas e Cefaleias

- **Reações Adversas comuns:**

A nível **gastrointestinal**, como a diarreia, intensos no **início** do tratamento.

Alterações na Função Sexual, Sono

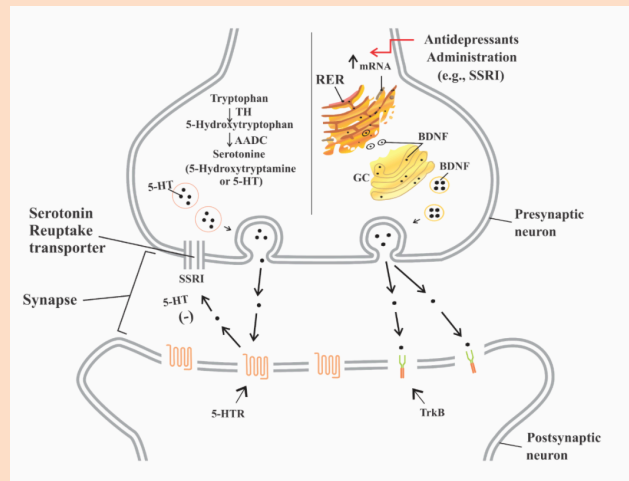


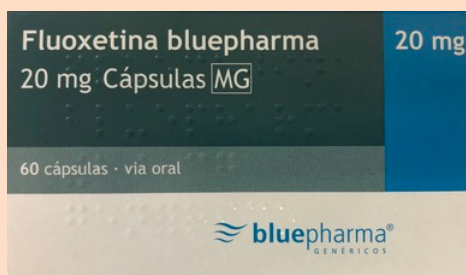
Fig.7 Nazareth, A. M. (2021). BDNF, A Focus to Major Depression. *Open Journal of Psychology*, 1(1), 10–21. Retrieved from <https://www.scipublications.com/journal/index.php/ojp/article/view/161>

5

Stephen M. Stahl, Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects, *Journal of Affective Disorders*, Volume 51, Issue 3, 1998, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00221-3)

Side effects - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). nhs.uk. <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/ssri-antidepressants/side-effects/>.

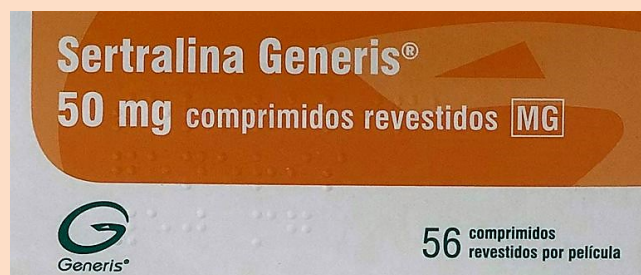
01) Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs)



- Fluoxetina ou Prozac®

● Os alimentos não alteram a sua absorção, toma poderá ser realizada sob a forma de dose única ou em doses divididas, **durante** ou **fora** das **refeições**

- Diminuição da Enxaqueca para doses de 20-40 mg (quando tolerada pelo doente)



- Sertralina ou Zoloft®

● A biodisponibilidade das cápsulas de Sertralina aumenta na presença de alimentos assim, a **toma** destas deverá ser **realizada às refeições**

- Possível uso para quadros de anejaculação (incapacidade de libertação de sêmen).

6

EMA, Resumo das Características do Medicamento, Prozac, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prozac-article-6-12-referral-annex-i-ii-iii_pt.pdf (acedido a fevereiro de 2022)

Stone KJ, Viera AJ, Parman CL. Off-label applications for SSRIs. *Am Fam Physician*. 2003;68(3):498-504.

EMA, Resumo das Características do Medicamento, Zoloft, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zoloft-article-30-referral-annex-i-ii-iii-iv_pt.pdf (acedido a fevereiro de 2022)

McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride. *Int J Impot Res*. 1998;10(3):181-185. doi:10.1038/sj.jir.3900344

02) Antidepressivos Tricíclicos (TCAs)

- Maior quantidade de 5-HT e noradrenalina na fenda sináptica e maior ativação dos receptores pós-sinápticos

Atuação em receptores Histamínicos e Muscarínicos

Perfil de efeito diferente conforme a diferente preferência e atuação a nível dos receptores

● Reações Adversas comuns:

Xerostomia (boca seca)

Efeitos a nível do SNC como confusão (Receptores de Histamina)

Hipotensão Ortostática (Receptores adrenérgicos)

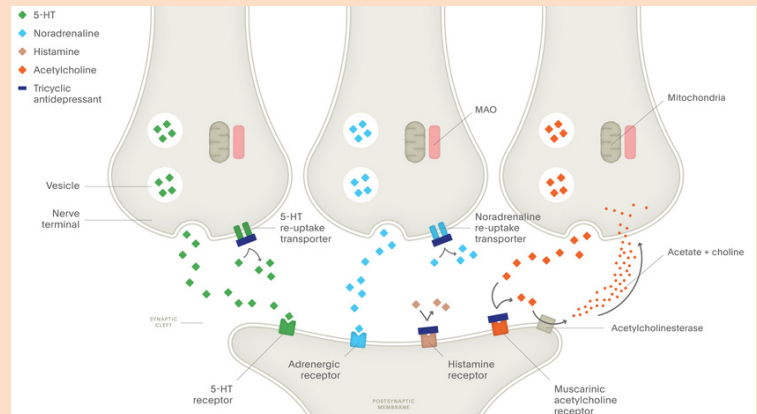
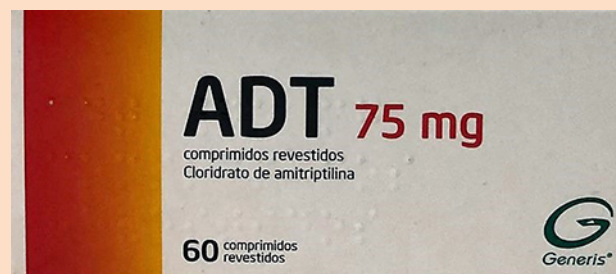


Fig.8 Drugs used in affective disorders. In: Pharmacology, 4th edition. Rang HP, Dale MM and Ritter JM. Edinburgh, UK: Harcourt Publishers Ltd, 2001:550-565

7

Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. In: StatPearls StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>
Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007;151(6):737-748. doi:10.1038/sj.bjp.0707253

02) Antidepressivos Tricíclicos (TCAs)



● ADT®

● A presença ou ausência de **alimentos não afeta a biodisponibilidade** do medicamento sendo assim indiferente a toma às refeições ou fora delas

● Possível uso a nível da dor neuropática em adultos, onde as doses para este fim são, em norma, menores que as doses utilizadas para a depressão

8

EMA, Resumo das Características do Medicamento, <https://www.ema.europa.eu/documents/15786/1886316/Saroten+anexo%3a8d7cf-1bac-47fe-86e1-c0b5d1c57acf> (acedido a fevereiro de 2022)
Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD008242 DOI:10.1002/14651858.CD008242.pub3

03) Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs)

- Maior quantidade de 5-HT e noradrenalina na fenda sináptica e menor interação com os receptores Histamínicos e Muscarínicos

Menores efeitos adversos quando comparados com os TCAs

- **Reações Adversas comuns:**

Efeitos **Serotoninérgicos**: manifestações gastrointestinais, alterações do libido

Efeitos **Noradrenérgicos**: Alterações a nível da frequência cardíaca, pressão arterial e estimulação central

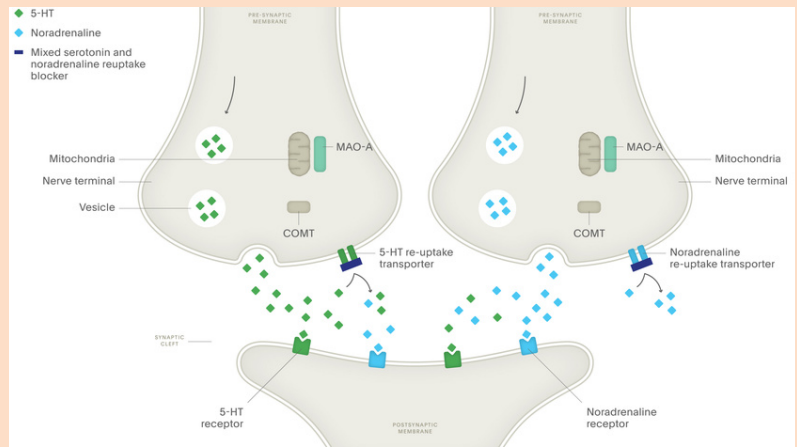


Fig.9 The mechanism of action of selective serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRIs) | Lundbeck Institute Campus. Institute.progress.im. <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-selective-serotonin-and-noradrenaline-re-uptake-inhibitors-snr>

9

N Brunello, J Mendlewicz, S Kasper, B Leonard, S Montgomery, J.Craig Nelson, E Paykel, M Versiani, G Racagni, The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression, European Neuropsychopharmacology, Volume 12, Issue 5, 2002, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00057-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00057-3).
Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. Journal of Psychopharmacology. 2013;27(8):732-739. doi:10.1177/0269881113492027

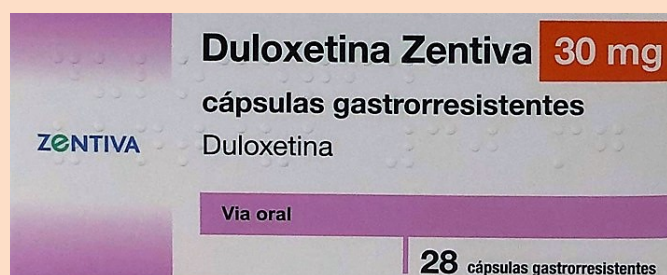
03) Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs)



- Venlafaxina ou Effexor®

● Maior atuação a nível da capacidade de inibir a recaptação de serotonina do que de noradrenalina, para doses superiores a 225 mg observam-se também os efeitos sobre a inibição da recaptação de noradrenalina

- Todos os dias à mesma hora e às refeições



- Duloxetina ou Cymbalta®

● No caso de não resposta a uma dose inicial, não há evidência que estes poderão beneficiar de uma dose superior

10

Singh D, Saadabadi A. Venlafaxine. In: StatPearls StatPearls Publishing; 2022 Jan: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/>
Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine. StatPearls StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549806/> (Acedido a março de 2022)
Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. Innov Clin Neurosci. 2014;11(3-4):37-42.

04) Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina



● Bupropiona

Promove **acumulação** de dopamina

- Tratamento de quadros de dependência, em situações de ansiedade ou desmotivação associadas a quadros de abstinência (devido à relação da dopamina e as situações de prazer)

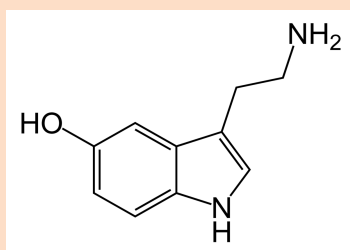


Fig.10 Serotonina

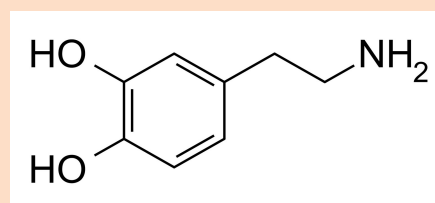


Fig.11 Dopamina

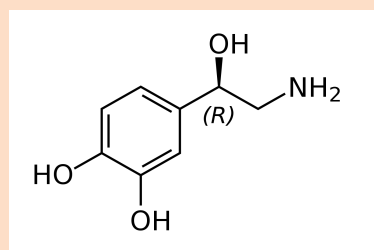


Fig.12 Noradrenalina

11

Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion In: StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/?report=classic> (accedido a fevereiro de 2022). Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. Tratamento farmacológico da depressão. https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/transtornos-psi%C3%A1tricos/transtornos-do-humor/tratamento-farmacol%C3%B3gico-da-depress%C3%A3o#v27413090_pt (accedido a fevereiro de 2022).

05) Antagonistas dos Recetores 5-HT₂

- Impedem a ligação da 5-HT aos Recetores 5-HT_{2A} induzindo aumento da serotonina na fenda

Possíveis Reações Adversas:

Manifestações Gastrointestinais;

Hipotensão Ortostática;

Priapismo;

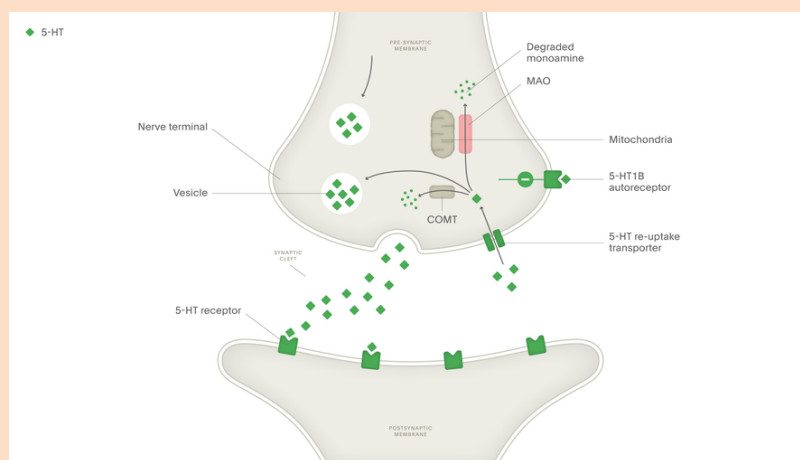
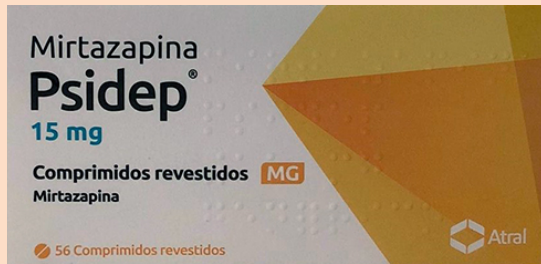


Fig.13 The normal process of 5-HT synaptic activity | Lundbeck Institute Campus. Institute.progress.im. <https://institute.progress.im/en/content/normal-process-5-ht-synaptic-activity>.

12

05) Antagonistas dos Recetores 5-HT₂



- Mirtazapina
- Antagonismo dos auto-receptores alfa-2-adrenérgicos e recetores 5-HT₂ e 5-HT₃
- Não apresenta efeitos adversos sobre a função cardíaca
- Usos fora da aprovação a nível da insónia, fibromialgia bem como Stress pós-traumático em combinação com os SSRIs



- Trazodona ou Triticum®
- Usos fora da aprovação a nível da insónia, provoca um baixo nível de dependência ou hábito podendo ser assim utilizada tratamento da insónia com um baixo risco

13

Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs*. 1999;57(4):607-631. doi:10.2165/00003495-199957040-00010

Abdulrahman Al-Majed, Ahmed H. Bakheit, Raed M. Alharbi, Hatem A. Abdel Aziz, Chapter Two – Mirtazapine, Harry G. Brittain, Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Volume 43, 2018, Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(7-8):24-34.

Stein MD, Kurth ME, Sharkey KM, Anderson BJ, Corso RP, Millman RP. Trazodone for sleep disturbance during methadone maintenance: a double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2012;120(1-3):65-73. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.06.026

05) Inibidores da Monoaminoxidase

- Inibição da Monoaminoxidase, enzima que procede à metabolização das monoaminas.

Diferença dos fármacos para a sua seletividade em relação às diferentes isoformas: MAO A e MAO B, bem como se as inibem de forma reversível ou irreversível.

Possíveis Reações Adversas:

Hipotensão ortostática,

Aumento de peso,

Síndrome de abstinência se a interrupção for abrupta.

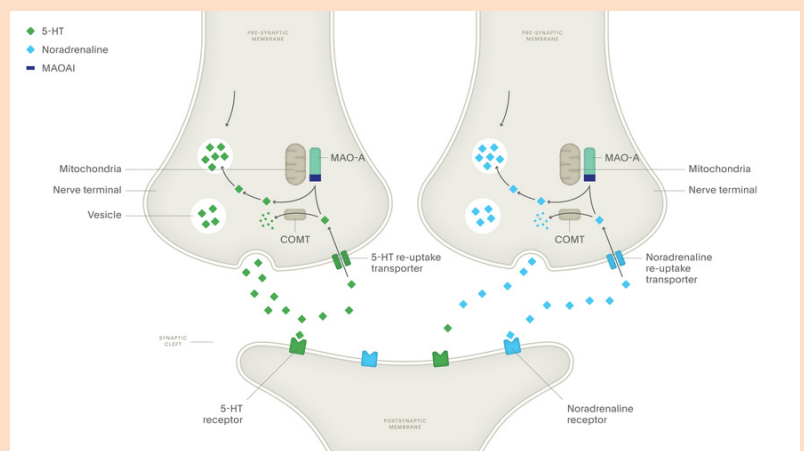
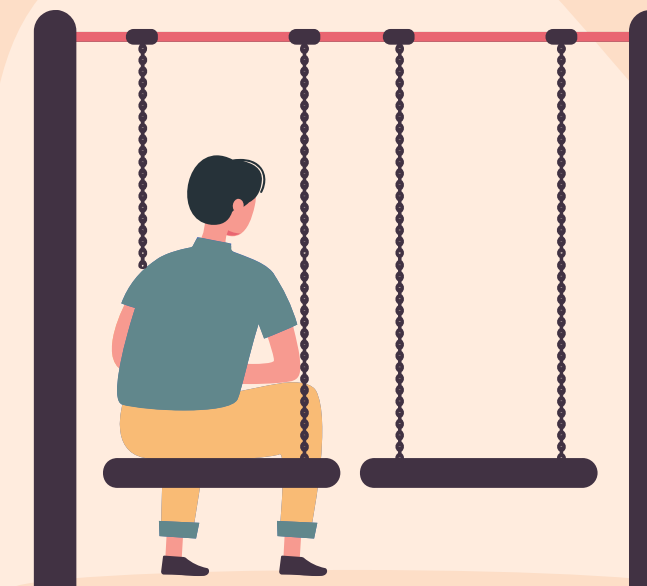


Fig.14 The normal process of 5-HT synaptic activity | Lundbeck Institute Campus. Institute.progress.im. <https://institute.progress.im/en/content/normal-process-5-ht-synaptic-activity>.

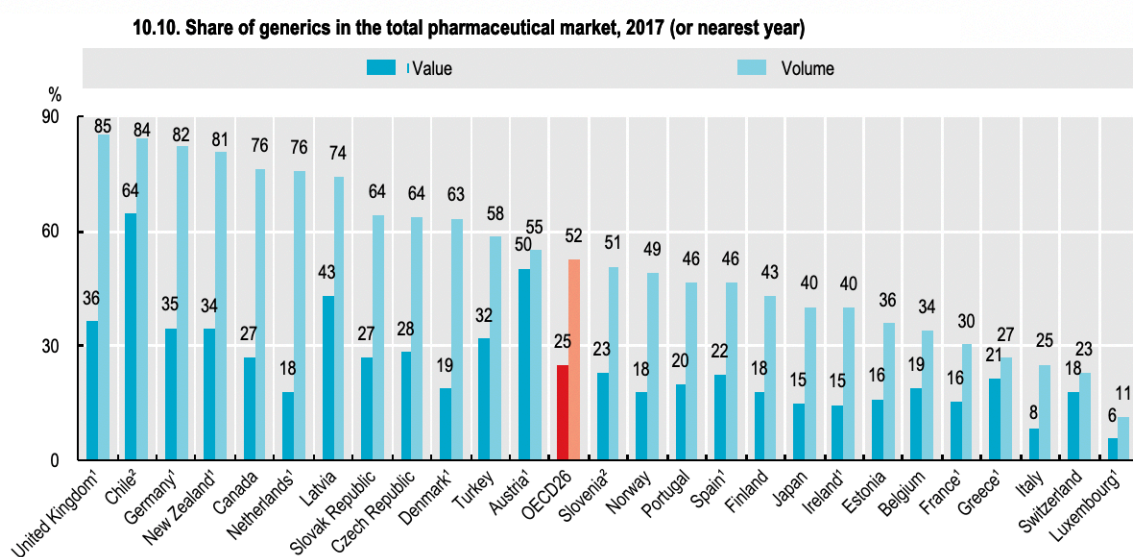
14

Questões?

Obrigado pela atenção e bom trabalho



ANEXO V - Quota em valor e volume dos medicamentos genéricos em diferentes países da OCDE



OECD (2017), *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-en.

ANEXO VI – Panfleto informativo sobre medicamentos genéricos

Medicamentos

Genéricos (MG)

MEDICAMENTOS GENÉRICOS, IDENTIFICADOS COM A SIGLA MG NA EMBALAGEM, SÃO DESENHADOS PARA REALIZAREM O MESMO EFEITO QUE O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA (MEDICAMENTO DE MARCA PREVIAMENTE AUTORIZADO).

AQUANDO DA SUA ENTRADA EM MERCADO, SÃO SUBMETIDOS A UMA FORTE AVALIAÇÃO POR PARTE DA *EUROPEAN MEDICINES AGENCY* (EMA) ONDE SÃO AVALIADAS AS SUAS CARACTERÍSTICAS RELATIVAMENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

CARACTERÍSTICAS EQUIVALENTES ENTRE O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA E O GENÉRICO RESPETIVO:

✓ Substância Ativa	✓ Qualidade	✓ Benefícios
✓ Efetividade	✓ Segurança	✓ Dose

QUAL O MOTIVO PELA DIFERENÇA DE PREÇO?

MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA POSSUEM PREÇOS MAIS ELEVADOS DE FORMA A RECUPERAR O INVESTIMENTO QUE FIZERAM EM INVESTIGAÇÃO.

OS MEDICAMENTOS GENÉRICOS NÃO NECESSITAM DE REPETIR OS ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS REQUERIDOS AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA AQUANDO DA SUA ENTRADA EM MERCADO.

A LEGISLAÇÃO PORTUGUESA GARANTE TAMBÉM QUE PARA UM **MEDICAMENTO GENÉRICO** SER COMERCIALIZADO, DEVE APRESENTAR UM **PREÇO INFERIOR ENTRE 20% A 35% DO PREÇO DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.**

Referências:

Generic and hybrid medicines - European Medicines Agency. (2018)

Generic Drugs - US Food and Drug Administration (2021)

35% dos Portugueses Ainda Prefere Comprar Medicamentos de Marca em Vez dos Genéricos. DECO PROTESTE. (2021, 30 de novembro).



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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

www.ff.up.pt



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Diogo Amaro da Costa Corriça Clemente



2021-2022

Professional Internship Report



Universitätsklinikum
Halle (Saale)

September 3rd - December 3rd
2021

Daniela Filipa Abade Sampaio

Diogo Amaro da Costa Corriça Clemente

Advisor: Dr. rer. nat. Mathias Höpfner

Tutor FFUP: Prof. Doutor Agostinho Almeida

DECLARATION OF INTEGRITY

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de outubro de 2022

Daniela Filipa Abade Sampaio

DECLARATION OF INTEGRITY

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de outubro de 2022

Diogo Amaro da Costa Corriça Clemente

ACKNOWLEDGEMENTS

This opportunity was not an easy process, principally due to the Coronavirus disease (COVID-19) and we would not be accepted without the cooperation of Dr. Rer.nat. Ralf Harnisch, the Pharmacy Chief of *Universitätsklinikum* Halle, to whom we are deeply grateful.

We would like to express our gratitude to The University of Porto and to the International Relations Office at our Faculty of Farmacy, specially to Professor Doctor Agostinho Almeida for the opportunity to enroll in the ERASMUS+ program and for all the support.

A special thanks to Marie, for teaching us everything we needed to know and for all the patience she had to guide us since day one.

Hannah, thank you for always making us feel at home, for all the amazing memories, you were the best friend we could ever ask for.

To finalize, we would like to thank the support of our family and esteemed friends who have supported us throughout this process.

ABSTRACT

Our curricular internship in hospital pharmacy, completed through the ERASMUS+ program, took place in *Universitätsklinikum Halle (Saale)*, Germany from September 3rd to December 3rd.

At this hospital, we had the opportunity to learn about how pharmaceutical services work in German hospitals, which will be briefly described throughout this report.

Throughout our internship we spent most of our time in the *offizin* where we selected the medications for the for the different stations inside the hospital and for outside private clinics. It is worth noting the increase in the amount of the daily work during the raise of COVID-19 cases that we observed in Germany during that period.

We consider that the internship was a great asset for our personal growth, developing skills that will be very useful in our future, such as the acquirement of organizational and communication skills and learn how to work with different cultures and ways of working that are completely different from our own.

INDEX

Declaration of Integrity	I
Acknowledgements	III
Abstract	IV
List of Abbreviations	VI
1. Introduction	1
2. German Healthcare System	1
3. <i>Universitätsklinikum Halle (Saale)</i>	2
3.1. Hospital Pharmacy in <i>Universitätsklinikum Halle (Saale)</i>	3
3.2. Human Resources	3
3.3. Informatic Resources	5
3.4. Pharmaceutical Compounding	5
3.4.1 Drugs information	5
3.4.2 Pharmaceutical supply	5
3.4.3 <i>OFFIZIN</i> - Management of Medicine and Medical Devices	6
3.4.4 <i>Defektur, Rezeptur</i> and Individual Production of Medicines	6
3.4.5 Laboratory of Sterile Products – <i>Infusionslabor</i>	8
3.4.6 Laboratory of Cytostatic Medicines – <i>Zytostatika</i>	9
3.4.7 Laboratory Diagnostics	10
3.4.8 Quality Control	11
3.4.9 Milk Kitchen	11
3.5. Clinical Pharmacy	11
3.5.1 Therapeutical analysis	11
3.5.2 Visit to the wards	12
3.6. Narcotics <i>Betäubungsmittel</i>	12
3.7. <i>Personalverkauf</i>	13
4. Conclusion	13
References	14

LIST OF ABBREVIATIONS

ABDA - Federal Union of German Associations of Pharmacists.

COVID-19 – Coronavirus disease

PKAs - Pharmaceutical-Commercial Assistants

POCT - Point-of-care testing

PTAs - Pharmaceutical Technical Assistants

PHI - Private Health Insurance

SHI - Statutory Health Insurance

UKH - *UniversitätsKlinikum* Halle

1. INTRODUCTION

The attempt to create a standard definition of what means to be a pharmacist is fraught with a lot of difficulties.

Traditional attempts describe the primary role of the pharmacist as an expert in medicines, but this definition has changed over the years and will continue to change alongside the needs and expectations of patients or service users. ^[1]

Now the focus of what the role of a pharmacist should be is devoted to patient-centered care by guaranteeing high-quality use of medicines.

The leading function of hospital pharmacy is being responsible for assuring the supply, quality, safety and efficacy of the medicines and other health technologies administered or delivered at the hospital.

Accomplishing an internship in both hospital and community pharmacy was the most advantageous decision because it allowed us to be in contact with two different realities and, consequently, have a broader perception of different functions a pharmacist can perform.

Our internship of three months took place in Germany, in *Universitätsklinikum Halle (Saale)* through the Erasmus+ Program. During these three months we were given the chance to learn about the functioning of pharmaceutical services in German hospitals and this report serves to detail the tasks we have performed along with the learning process involved.

2. GERMAN HEALTHCARE SYSTEM

A significant historical milestone was the world's first system of social insurance initiated in 1883 by the German chancellor in power at that time, Otto von Bismarck. This was precisely the base for the statutory health insurance system in Germany, which in the present, covers most of the residents. The healthcare system is financed by statutory and private health insurance, and it is based on five principles: ^[2-5]

A. Mandatory insurance – Since 2007, it is mandatory to have a Statutory Health Insurance (SHI) or a Private Health Insurance (PHI) in Germany, and since 2009 everyone registered or resident in Germany is required to take out health insurance. It is required that employees make SHI contributions if their income is below a stipulated level (in 2020 the threshold was €5,212.50 per month). If their income exceeds this amount, they can voluntarily

choose whether to become a member of SHI or decide to take a PHI. However, there are some groups, such as government employees and the self-employed, that are free from obligatory contributions to the SHI regardless of their income level.

B. Financed by contributions – Both insurances (SHI and PHI) are funded by contributions or premiums from their members, however, depending on the insurance type, these contributions work differently. Contributions to PHI depend on a person's health and at what age they take out the insurance, personal risk and the type of coverage. In contrast, SHI's contributions depend exclusively on a person's salary. Obviously, higher contributions are made by those who also earn more money per month. The general contribution rate for the health fund is 14,6 percent of the salary, which the employer pays half. Additional premiums can also be charged by each insurance fund, in which the employer pays half of it. The case of those who are receiving unemployment or social security benefits are, in general, paid by the relevant benefits agency.

C. Solidarity – Everyone covered by SHI is allowed to receive medical care, regardless of their income and their healthcare contributions. In case of illness, the employees continue to receive their salary for the first six weeks, after that period, patients will receive a sickness subsidy equivalent to 70% of their gross salary.

D. No direct payment by patients – The expenses related to medical treatment are directly charged to the health insurance funds, apart from any individual extra charges defined by law.

E. Self-administration – The framework conditions of the health care system are made by the state although further organization and financing of the individual medical services is the task of so-called self-administration in the healthcare system.

3. UNIVERSITÄTSKLINIKUM HALLE (SAALE)

The *UniversitätsKlinikum* Halle (UKH) is a leading hospital in the Saxony-Anhalt region providing maximum care for difficult, severe and rare diseases with a special focus on cardiovascular diseases and oncology. With 32 clinics and departments, it provides care for 40,000 inpatients as well as 195,000 outpatients per year. ^[6]

The main area of UKH is located in *Ernst-Grube-Straße*, in *Kröllwitz*. Since 2021 the current director of the Hospital is Professor Doctor Thomas Moesta.

This hospital is closely connected to the Faculty of Medicine of the University of Martin Luther Halle-Wittenberg, which makes this Hospital a center for practical training base for medical, dental and pharmacy students.

In April 2020, the hospital started development on "house 20", a new block which was, at the time of our internship, under construction. Upon completion of the construction work, capacity will be increased in the form of more than 200 beds in standard wards near the main entrance to the University Hospital, starting in the fall of 2022. ^[7]

3.1 HOSPITAL PHARMACY IN *UNIVERSITÄTSKLINIKUM HALLE (SAALE)*

The pharmacy of UKH is responsible for supplying medicines, giving information and advice about them and for medicines manufacturing. The pharmacists work closely with the Doctors and nurses to ensure an optimized and effective drug therapy for the patients.

The Pharmacy supplies a total of 34 clinics of the Hospital as well as the *Diakoniekrankenhaus* Halle with medicines, blood products, infusion and dialysis solutions, probed foods, disinfectants and suture materials. In addition, the Pharmacy guarantees a 24-hour supply of medicines. ^[8]

3.2 HUMAN RESOURCES

The team of the pharmacy department of UKH is composed by thirty-seven workers, and it is led by Dr. rer. nat. Ralf Harnisch, the Chief of the Pharmacy. Inside the Pharmacy there are 9 pharmacists, 12 Pharmaceutical Technical Assistants (PTAs), 9 Pharmaceutical-Commercial Assistants (PKAs) and 7 administrative workers. During our internship, we also had the pleasure to work with 2 other trainees who aspire to be PKAs.

The main responsibilities of the PTAs reside in pharmaceutical manufacturing and ensuring quality control of finished products. On the other hand, PKAs take care of everything related to stock, since ordering it from the outside, keeping track of inventory, all the financial logistics and the different types of distribution that will be made with the available products.

Every Thursday, Dr. rer. nat. Ralf Harnisch guides a meeting between PKAs, PTAs and Pharmacists. These reunions serve precisely to communicate new information about the hospital, to know if everything is going well in each department or if there are any problems to report. It is an appropriate strategy to promote contact between all departments and specially to maintain a virtuous environment in the workplace.

At the beginning of each week, a schedule is posted containing the station where each employee will have to perform his duties during that week. We started every day at 8:00 am and finished at 4:00 pm, with 30 minutes for lunch breaks.

Our timeline throughout our internship in the hospital pharmacy at UKH is shown in Table 1.

Table 1 – Schedule

	<i>Offizin</i>	Magistral Formulation	Sterile Laboratory	Cytostatic Laboratory	Ward Visit
3/9 – 10/9	X				
10/9 – 17/9	X				
17/9 24/9	X				
24/9 – 1/10	X	X			
1/10 – 8/10	X		X		
8/10 – 15/10	X	X			
15/10 – 22/10	X				
22/10 – 29/10	X				
29/10 – 5/11	X				
5/11 – 12/11	X			X	
12/11 – 19/11	X				X
19/11 – 26/11	X				
26/11 – 3/12	X				

3.3 INFORMATIC RESOURCES

The *AMOR®3* is the informatic system used by the team and has proved to be an essential tool. The *AMOR®3* allows the access to the available stock, clinical and scientific information about all the medicines obtainable in the pharmacy and it also helps the pharmacists to make the right choice when one medicine has to be replaced for an equivalent, in case it is not available in the pharmacy.

Connected to *AMOR®3* is ABDA, a Federal Union of German Associations of Pharmacists. ABDA is the umbrella organization of more than 60,000 pharmacists in Germany. One of the main tasks of ABDA is to protect and strengthen the cohesion of all German Pharmacists and negotiate all types of issues of national prominence with the authorities, organizations and corporations that deal with questions of pharmaceutical distribution. Additionally, ABDA builds the rules of operation for the activities inside public pharmacies, hospital pharmacies, universities, industry, authorities and for the pharmaceutical trade and supply. ^[9]

3.4 PHARMACEUTICAL COMPOUNDING

The *Universitätsapotheke* is located on floor 1 of the main building and is divided into different departments and their own areas of responsibility are presented below:

3.4.1 DRUGS INFORMATION

In order to guarantee the well-being of all patients as well as the quality and economic efficiency of drug therapy in the hospital, the pharmacists support and advice internal physicians and nurses about alternative preparations, assessments of the different dosage forms, independent comparison with other medicines (evidenced-based evaluation of clinical studies) and about availability/approval of imported preparations, as well as their procurement.

3.4.2 PHARMACEUTICAL SUPPLY

The Drug Supply Department ensures timely procurement, proper storage, reliable supply and dispensing of medicinal products from home and abroad, anesthetics, infusion and irrigation solutions, parenteral and enteral nutrition solutions, disinfectants, veterinary medicines, products for stoma care and suture material. Deliveries can be made from Monday to Friday according to a previous agreed delivery schedule.

3.4.3 OFFIZIN - MANAGEMENT OF MEDICINES AND MEDICAL DEVICES

This department of the hospital pharmacy is where PKAs take care of everything related to stock under the supervision of a designed pharmacist in charge of this division. Is where all types of medicines made in *Defektur* or *Rezeptur*, medical devices and commercialized medicines are stored. The medicines are stored by pharmaceutical form and alphabetical order in the corresponding section.

In order to make all the logistic an easier process, every medicine has a code number along with a minimum stock defined. This way, every time a medicine is taken from the shelf, the code must be read for registration and every time the minimum stock is reached, the PKA emits a card that will later be handed to the department chief and a new order for this medicine or medical device can be made.

The process starts with the PKAs placing the larger products in mobile containers. Then the small-scaled medicines read (except narcotics, sterile products and cytostatic medicines) are placed on the conveyor belts that, implemented through the computer system, take them to their respective box. At the same time there is a list with cold products that the PKAs must collect, accommodate properly in cold bags and place it in the respective box manually. Once the process is completed, the PKAs load the boxes into the mobile container that will be delivered to the station that placed the order by the hospital staff. It is important to mention that any task is checked by a different operator from the one who performed it to ensure that there is no error during the process.

During the afternoon, orders requested by the department chief arrive. At this time, a PKA must verify if the products are in good conditions and if they match the order that was made. Then, they read the Quick Response Code (QR code) of each package so that it can be submitted in the informatic system, and the process works as described above.

3.4.4 DEFEKTUR, REZEPTUR AND INDIVIDUAL PRODUCTION OF MEDICINES

Magistral formulations are a common practice in Germany. In this section of the Pharmacy, ointments, creams, syrups, suspensions and gels are produced. Furthermore, conservative-free eye drops and preparations for allergology tests are also made in this station.

The *Rezeptur/Defektur* room is where the galenical and magistral formulas are made by a PTA and later validated by a Pharmacist. This non-sterile laboratory guarantees the preparation of personalized therapies and non-commercialized formulations.

The production can be divided into *Defektur* or *Rezeptur*. *Defektur*, according to *Deutsches Apotheken Portal*, “...are Medicinal products that are manufactured in advance within the scope of normal pharmacy operations in one day in up to a hundred ready-to-sell packs or in a corresponding quantity”.^[10] On the other side, *Rezeptur* “...is a drug that is manufactured in the pharmacy on a case-by-case basis on the basis of a prescription or other request from a single person and not in advance.”^[11]

It should be noted that all products made in this laboratory have an associated protocol. The PTA in charge of the manufacturing will have to open the computer software and enter the data of the patient in question. Afterwards, the program will indicate the quantity of each component to be used and the procedure itself. Subsequently, the printed protocol must contain the expiry date, batch number and storing conditions. In the end, the pharmacist must do a final control of the product and validated the protocol. It is also mandatory to always send a sample to the Quality control laboratory.

Regarding creams, the classic way to produce them is with the help of a pestle and a mortar, however, when they need to produce huge amounts, for example, six kilos of cream, the PTAs need to use an agitator.

Throughout our internship, we had the opportunity to produce some medicines such as:

Metasonfuroat 0.1% in Cold Cream 200g - indicated for the treatment of inflammatory pruritic manifestations of and psoriasis (excluding widespread plaque psoriasis) and atopic dermatitis in adults and children aged 2 to 18 years.^[12]

Triamcinolonacetonid 0,1% in Cold Cream 200g-is an anti-inflammatory cream for use on the skin and it is used for external treatment of inflammatory skin diseases.^[13]

Sildenafil- Suspension 4mg/ml 50ml- Oral therapy in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension.^[14]

Polihexanid 0,06% in Hydrophiller Cream 200g - Cream for skin application, antiseptic for the skin. ^[15]

3.4.5 LABORATORY OF STERILE PRODUCTS – INFUSIONSLABOR

The aseptic production inside the clean rooms of the Pharmacy obeys the rules of Good Manufacturing practice. Production is carried out in the Pharmacy by qualified workers and all manufacturing steps such as production, control and dispensing are supervised by a pharmacist. The environment must be entirely sterile to prevent product contamination and safety rules in this laboratory are very restricted. Inside this laboratory is possible to find two changing rooms. One of them is for changing clothes just before entering the part of the laboratory where everything that is related to packaging the product already made, such as transparent bags and labels, is located. The second changing room connects the aforementioned part with the part where the sterile products are actually made. Here, it is possible to change clothes again and a laboratory overall, hair cap, face mask, disinfected shoes, white socks and gloves are given. In order to produce medicines, there are certain hygiene and safety rules that must be strictly followed. It is necessary to disinfect hands, clean all the surfaces and materials before and after the production with an alcoholic solution. It should also be noted that work gloves should be disinfected every 30 minutes.

Individual infusions are mainly produced for parenteral nutrition for premature and newborn infants, but it is also used for standardized hydrogenations for oncological therapy, wound antiseptics and solutions for epidural anesthesia. These types of preparations are crucial for enable individualized drug therapy because it is possible to know how many fats, carbohydrates, proteins, vitamins, minerals or electrolytes are administered to each patient in order to optimally meet their individual needs.

After the production is done, the products are labelled. However, one of the products made, arbitrarily chosen, is taken to the quality control room to assess the conditions under which it was made and finally receive validation from the pharmacist to be stored in the pharmacy stock and, eventually, be distributed to the different stations.

We assisted a pharmacist supervising the ExactaMix Compounder, which is a proven automated compounding system that compounds sterile ingredients into a finished solution in

a single patient bag.^[16] Every two days, the solutions must be exchanged for new ones (even if they are not finished yet), the batch number and expiration date must be checked and the system must then be assembled. After, the pharmacist controls the work done by the PTA in changing the solutions and checking the batch number and expiration date registered in the system. He also checks that the entire system is assembled correctly and the presence of air bubbles is practically non-existent. This last step is important to ensure that the preparations are produced as accurately as possible to the volume ordered.

Furthermore, we helped the PTAs fill the bottles for the solutions as well as preparing the material that went inside the manufacturing room and labeling the solutions.

3.4.6 LABORATORY OF CYTOSTATIC MEDICINES – ZYTOSTATIKA

In UKH, every year, approximately 25,000 infusions and injection solutions are made for oncological chemotherapy and immunotherapy as well as for supportive therapy.^[6] The highest level of drug safety is guaranteed by an elevated standard of aseptic production and the cooperation between the different health care professionals in the wards. The pharmacist has an important role in this matter since he needs to precisely give evidence about drug information such as side effects, dosage, handling the cytostatic and their possible extravasation, pharmaceutical support of oncological studies and prescription billing for outpatient therapies with the health insurance funds.

In this laboratory, hygienic and safety precautions remain the same as in sterile laboratories, with the difference that work gloves cannot be disinfected and must be changed every twenty minutes. However, there are certain substances that after handling it is rigorously obligatory to change gloves, for example, *Melphalan*, *Carmustin* or *Thiotepa*.

This laboratory also has two changing rooms and the procedure is very similar to that described in the previous point. The process begins when the pharmacist receives the prescription and is responsible to control the dosage attributed considering different parameters such as weight, age and body surface. Then, in the first room, PTAs receive the information that the pharmacist has just checked and print out all the patient records for that day. They also transfer the necessary material to the second room. The second room is used for the production and packaging of products using special bags that offer light protection since some of the substances used are photosensitive. At this room the products are also correctly labelled.

After production, the pharmacist checks again the dosage used by the PTA, solution clarity and the infusion set. It is then stored in a cool box and is transported to the pharmacy entrance where hospital workers dedicated to transporting the medications or nurses come to pick it up. Every day, at the end of the manufacturing period, the PTA in charge of manufacturing is asked to mark his glove in a Petri dish with growth medium to test his hands cleanliness.

In our internship, we had the opportunity to be in this laboratory four mornings where we observed the work of the PTAs, the solutions used and the preparation techniques. Previously, before going to the laboratory, we had an explanation with Frau Oschmann, the Pharmacist in charge of the cytostatic laboratory, about good functioning practices, actions to be taken in different scenarios and the explanation of the work that she does when she receives the prescription.

3.4.7 LABORATORY DIAGNOSTICS

This Laboratory has the responsibility of obtaining reagents, Point-of-care (POCT) testing diagnostics and in vitro diagnostics. POCT-diagnostics are used to make a rapid detection of analytes in the presence of the patient without the need of sending a sample to a laboratory.^[17] It is really advantageous because diseases can be diagnosed at a very early stage.

In vitro diagnostics are tests used on biological samples to check how the patient's health is doing in each context. These types of tests can be found in a very extensive range, from pregnancy and blood glucose tests for diabetics, to different and more advanced diagnoses that are made in clinical laboratories, for example, COVID-19 or Human Immunodeficiency Virus.

3.4.8 QUALITY CONTROL

The Quality Control Department is responsible for controlling and regulating quality in all steps of pharmaceutical production.

A wide range of analytical methods are available for product-testing such as chromatography material, pH meter, sealing machine, refractive index laminar flow chamber and chemical reagents for different tests.

3.4.9 MILK KITCHEN

Since 2014, the Milk Kitchen has been integrated as part of the Pharmacy services. In this department, food is provided daily for newborns, premature babies and sick infants. Preparations are made with breast milk or ready-made milk formula. ^[18]

3.5 CLINICAL PHARMACY

The collaboration between the pharmacists and other healthcare professionals at the hospital is important to ensure an optimized and successful drug therapy for the patients. With the aim of optimizing the drug therapy the clinical pharmaceutical interventions include advice on drug interactions, side effects, patient-specific dosages, therapy monitoring and dosage adjustments.

3.5.1 THERAPEUTICAL ANALYSIS

The whole hospital is connected through the computer system mentioned above. In this way, and in particular stations, such as infectiology and oncology, once a week there is a meeting between the medical team and the pharmacist in charge of the station. Before the meeting, the pharmacist receives a detailed analysis of all patients and the medication they are taking, such as dosage, type and rout of administration. The pharmacist's function is to understand if the therapy is the most suitable based on the patient's evolution through the parameters that can be analyzed in the system. To ensure their work is evident-based and scientifically done, they use guidelines for the treatment of diseases and guidelines for antibiotic therapies.

During our internship, we had the opportunity to be part of this appointments, getting a good opportunity to meet other health professionals and to cement our knowledge about antibiotic therapy and different strategies on how to act in specific cases.

3.5.2 VISIT TO THE WARDS

Every year for a period of two months, the pharmacists are responsible for supervising if the medicines present in the different wards of the hospital are properly stored, if they follow the storage rules (not stored with food, at the right temperatures and inside a clean and dry place). ^[19] They also check if their management is done in the right way, for example, if

medicines are still within their expiry date. For this purpose, when a medicine arrives on the ward, its expiration date is written on the medicine box with a permanent marker, so it is easier to read. After that, the medicines are organized alphabetically and placed according to the First in, First out system and properly stored in their place.

We had the opportunity to join Dr. Höpfner in one of these visits with the doctors responsible for the anesthesia ward of the hospital. At the time of the visits, we verified that everything was occurring in conformity.

3.6 NARCOTICS – BETÄUBUNGSMITTEL

The narcotics are stored separated from the other medicines, and they are kept in appropriate lockers.

The prescription of these drugs is quite different from other manual prescriptions. They need to be registered and it can only be made in a yellow prescription page, manually and correctly signed by the doctor who prescribed it. The control is done in the pharmacy and every prescription of narcotics is made in triplicate: yellow, white and grey papers.

Concisely, a PKA with a properly checked prescription goes to the locker and collects the medicines ordered by the station. The responsible worker for this process duly fills the three papers and keeps in the pharmacy the yellow and the white paper. The yellow one is important in terms of registration and the white one is kept only for helping with the stock management. Afterwards, a nurse will be waiting at the entrance to collect the medicine along with the grey paper.

3.7 PERSONALVERKAUF

All workers are allowed to go to the pharmacy and make their own requests. They can order non-prescription medicines and disinfection products. Each worker has a number associated with the pharmacy's system and, in this way, the order is placed, and the payment can be made immediately or at the end of each month.

4. CONCLUSION

We believe that our internship in Germany was an enriching experience that allowed us, above all, to go out of our comfort zone, giving us the possibility to practice English, learn German and evolve both as future health professionals and as people.

We also believe that our choice of doing an Erasmus in Germany was also important for the positioning of the opportunities available for our future path as pharmacists, having now a more concrete idea of what is the role of the pharmacist in a hospital environment.

We were thankful for this opportunity, we leave with a sense of accomplishment and, maybe who knows, one day we will return to Germany.

REFERENCES

[1] The changing role of the pharmacist in the 21st century - The Pharmaceutical Journal. The Pharmaceutical Journal. <https://pharmaceutical-journal.com/article/opinion/the-changing-role-of-the-pharmacist-in-the-21st-century>. (Accessed November, 2021)

[2] Bundesgesundheitsministerium, -
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundhe

it/Broschueren/200629_BMG_Das_deutsche_Gesundheitssystem_EN.pdf. (Accessed November, 2021)

[3] Krankenversicherungspflicht: Aktuelle Regelungen 2020 - Krankenkassen-Zentrale. Krankenkassen-Zentrale.
<https://www.krankenkassenzentrale.de/wiki/krankenversicherungspflicht>. (Accessed November 2021)

[4] Krankenversicherung für Ausländer in Deutschland - Krankenkassen-Zentrale. Krankenkassen-Zentrale. <https://www.krankenkassenzentrale.de/wiki/incoming-de#gkv>. (Accessed November 2021)

[5] Das deutsche Gesundheitssystem | Gesundheitsinformation.de. [gesundheitsinformation.de. https://www.gesundheitsinformation.de/das-deutsche-gesundheitssystem.html](https://www.gesundheitsinformation.de/das-deutsche-gesundheitssystem.html). (Accessed November 2021)

[6] Universitätsklinikum Halle (Saale). [Medizin.uni-halle.de. https://www.medizin.uni-halle.de/universitaetsklinikum-halle-saale](https://www.medizin.uni-halle.de). (Accessed November 2021)

[7] Spatenstich für neues Bettenhaus der Universitätsmedizin Halle (Saale). [Medizin.uni-halle.de. https://www.medizin.uni-halle.de/news/spatenstich-fuer-neues-bettenhaus-der-universitaetsmedizin-halle](https://www.medizin.uni-halle.de/news/spatenstich-fuer-neues-bettenhaus-der-universitaetsmedizin-halle). (Accessed November 2021)

[8] Diakoniekrankenhaus Halle. Diakoniewerk Halle. <https://www.diakoniekrankenhaus-halle.de/>. (Accessed November 2021)

[9] Overview | ABDA. [Abda.de. https://www.abda.de/en/about-abda/overview](https://www.abda.de/en/about-abda/overview). (Accessed November 2021)

[10] GmbH D. Defektur. DeutschesApothekenPortal. <https://www.deutschesapothekenportal.de/rezept-retax/dap-lexikon/defektur/>. (Accessed November 2021)

- [11] GmbH D. Rezeptur. DeutschesApothekenPortal.
<https://www.deutschesapothekenportal.de/rezept-retax/dap-lexikon/rezeptur/>. (Accessed November 2021)
- [12] Mometasone Topical: Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing - WebMD. Webmd.com. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-5904/mometasone-topical/details>. (Accessed November 2021)
- [13] Geneesmiddeleninformatiebank.nl.
<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/bijsluiters/h51893.pdf>. (Accessed November 2021)
- [14] Ema.europa.eu. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revatio-h-c-638-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Accessed November 2021)
- [15] Online G. Polihexanid - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. Gelbe Liste Online. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Polihexanid_20584. (Accessed November 2021)
- [16] ExactaMix Compounder. Hospital Care.
<https://ushospitalproducts.baxter.com/exactamix-compounder-0>. (Accessed November 2021)
- [17] Point of care testing (POCT): definition, pros & cons, devices.
<https://www.sightdx.com/knowledge-center/point-of-care-testing>. (Accessed November 2021)
- [18] Frauenmilchbank. Medizin.uni-halle.de. <https://www.medizin.uni-halle.de/einrichtungen/leitung-und-verwaltung/zentrale-dienste/zd-2-universitaetsapotheke/frauenmilchbank>. (Accessed November 2021)

[19]

WHO,

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuideGoodStoragePracticesTRS908Annex9.pdf?ua=1. (Accessed November 2021)



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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

www.ff.up.pt