



Ana Sofia Pereira Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ensaio alternativo ao uso de animais: imposições legais e abordagens à luz do novo paradigma da Toxicologia preditiva” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Fernando Luís Seabra de Bastos, da Dr.ª Maria Aurora Simón Martín e do Professor Doutor Bruno Miguel Rodrigues das Neves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Sofia Pereira Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ensaio alternativo ao uso de animais: imposições legais e abordagens à luz do novo paradigma da Toxicologia preditiva” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Fernando Luís Seabra de Bastos, da Dr.<sup>a</sup> Maria Aurora Simón Martín e do Professor Doutor Bruno Miguel Rodrigues das Neves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Sofia Pereira Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011144003, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ensaio alternativo ao uso de animais: imposições legais e abordagens à luz do novo paradigma da Toxicologia preditiva” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 04 de setembro de 2017.

*Ana Sofia Pereira Gomes*

---

(Ana Sofia Pereira Gomes)

**Os meus sinceros agradecimentos:**

Ao meu orientador Dr. Fernando Bastos, ao Sr. Abílio Ribeiro, à Dr.<sup>a</sup> Ana Catarina Salgueira, à Dr.<sup>a</sup> Inês Correia e à D. Teresa Calisto;

À minha orientadora Dr.<sup>a</sup> Aurora Simón, à Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Mendes e a toda a equipa da Ordem dos Farmacêuticos;

Ao meu orientador Professor Doutor Bruno Neves;

À minha família, principalmente à minha Mãe, Pai e Irmã, por todo o apoio;

A todos os meus amigos que me acompanharam ao longo deste percurso, especialmente ao João Abreu e ao João Gonçalves.

# Índice

	Página
<b>Lista de abreviaturas</b>	7
<b>I   Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária</b>	
Resumo	9
Palavras-Chave	9
Abstract	9
Keywords	9
1   Introdução	10
2   Análise SWOT	11
2.1   Pontos Fortes	11
2.1.1   Trabalho nas áreas de apoio à dispensa, receção de encomendas e armazém	11
2.1.2   Preparação de medicação para os residentes da Fundação Casa do Pessoal da Segurança Social e Saúde do Distrito de Aveiro	11
2.1.3   Atendimento ao balcão	12
2.1.4   Bom domínio da língua inglesa	14
2.2   Pontos Fracos	14
2.2.1   Formação insuficiente na área dos MNSRM e outros produtos de saúde	14
2.2.2   Insegurança pessoal	15
2.2.3   Plano de estágio não estruturado	15
2.3   Oportunidades	16
2.3.1   Formações Internas e Externas	16
2.3.2   Automatização de tarefas	16
2.4   Ameaças	16
2.4.1   Receitas manuais	16
2.4.2   Falta de tempo para dedicar à escrita da monografia e aprofundamento das aprendizagens	17
3   Conclusão	18
<b>II   Relatório de Estágio em Informação do Medicamento</b>	
Resumo	20
Palavras-Chave	20
Abstract	20
Keywords	20
1   Introdução	21
2   O CIM/OF	23

3   Análise SWOT	25
3.1   Pontos Fortes	25
3.1.1   Contacto e familiarização com as fontes de informação do CIM/OF	25
3.1.2   Participação na criação de conteúdo para o separador “Novidades em terapêutica” na página eletrónica da OF	26
3.1.3   Auxílio na elaboração de respostas a consultas	26
3.1.4   Bom domínio língua inglesa	27
3.1.5   Participação na revisão de publicações	27
3.1.6   Redação de uma e-publicação	27
3.1.7   Adaptação curricular	27
3.2   Pontos Fracos	28
3.2.1   Adaptação curricular	28
3.2.2   Perda de tempo com funcionalidades tecnológicas desatualizadas	28
3.2.3   Fraco domínio da língua francesa	29
3.3   Oportunidades	29
3.3.1   Acesso a fontes bibliográficas e atualização contínua	29
3.3.2   Participação em atividades organizadas pela DN e SRSRA	29
3.4   Ameaças	30
3.4.1   Remodelação da página eletrónica do INFARMED I.P.	30
3.4.2   Limitações do acesso aberto	31
4   Conclusão	32
<b>III   Monografia</b>	
Resumo	34
Palavras-Chave	34
Abstract	34
Keywords	34
1   Introdução: Breve perspetiva histórica do papel da toxicologia na saúde pública	35
2   Novo paradigma da toxicologia para o século XXI: Imposições éticas e legais	37
3   Toxicologia preditiva: O conceito de <i>adverse outcome pathway</i>	40
4   Ensaio alternativo validado pelo CEVMA: o exemplo da avaliação da irritação e da corrosão cutânea	43
5   Considerações finais e Desafios para um futuro próximo	48
<b>Bibliografia</b>	51
<b>Anexo</b>	55

## Lista de Abreviaturas

**AOP:** *adverse outcome pathway*

**CD-ROM:** *Compact Disc Read-Only Memory*

**CEVMA:** Centro Europeu de Validação de Métodos Alternativos

**CIM/OF:** Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos

**CIM:** Centro de Informação de Medicamentos

**FFUC:** Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**Infarmed:** Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**OF:** Ordem dos Farmacêuticos

**RSP:** Receita Sem Papel

**SRSRA:** Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos

**SWOT:** *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**UE:** União Europeia

Ana Sofia Pereira Gomes

## **I Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Relatório de Estágio referente à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Dr. Fernando Luís Seabra de Bastos apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# **I Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **Resumo**

O presente relatório tem como objetivo descrever e avaliar o estágio curricular que frequentei em Farmácia Comunitária na Farmácia Moderna, em Aveiro. O seu desenvolvimento tomará a forma de uma análise SWOT. Análise que complementarei com alguns casos clínicos relevantes à minha aprendizagem. Abordarei as atividades desenvolvidas e as competências adquiridas, através de uma reflexão sobre os vários pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.

## **Palavras-Chave**

Estágio Curricular; Relatório de estágio; Farmácia Comunitária.

## **Abstract**

The aim of this report is to describe and evaluate the curricular internship I completed in the community pharmacy “Farmácia Moderna” in Aveiro. It will be presented as a SWOT Analysis, which I will complement with some clinical cases. I will address the activities developed and the skills acquired, through a reflection of the various strengths, weaknesses, opportunities and threats.

## **Keywords**

Curricular Internship; Internship Report; Community pharmacy.

## I | Introdução

O Estágio Curricular encerra o quinto ano do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Permitindo aplicar e consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos quatro anos e meio anteriores, contactar com a rotina diária da farmácia comunitária e promover a inserção profissional, constitui uma etapa fundamental na formação de um futuro farmacêutico.

O presente relatório pretende avaliar de um modo geral as atividades desenvolvidas e as competências adquiridas durante a frequência do estágio curricular, e a adequação do MICF às exigências profissionais através de uma análise SWOT. Esta é uma ferramenta muito utilizada na gestão e planeamento estratégico. A sigla é composta pelas iniciais das palavras Strengths (Pontos Fortes), Weaknesses (Pontos Fracos), Opportunities (Oportunidades) e Threats (Ameaças). As primeiras duas constituem a dimensão interna e as últimas a dimensão externa.

A Farmácia Moderna, onde estagiei sob a orientação do Dr. Fernando Bastos, situa-se na Rua dos Combatentes da Grande Guerra em Aveiro. A localização nas imediações de serviços públicos como o Hospital Infante D. Pedro, o Tribunal de Aveiro e o Posto Central dos Correios, a disponibilização de consultas de nutrição e o atendimento de qualidade permitem a fidelização de inúmeros utentes.

A farmácia divide-se em duas zonas distintas, uma aberta ao público, constituída por quatro balcões de atendimento e um gabinete de apoio ao utente e uma outra que engloba as áreas de apoio à dispensa, receção de encomendas, laboratório e armazém.

A equipa técnica é constituída pela Dr<sup>a</sup> Inês Correia, pela Dr<sup>a</sup> Ana Catarina Salgueira, pelo Sr. Abílio Ribeiro e pela D. Teresa Calisto.

## 2 | Análise SWOT

Tabela I: Análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária

DIMENSÃO INTERNA	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
2.1.1   Trabalho nas áreas de apoio à dispensa, receção de encomendas e armazém	2.2.1   Formação insuficiente na área dos MNSRM e outros produtos de saúde
2.1.2   Preparação de medicação para os residentes da Fundação Casa do Pessoal da Segurança Social e Saúde do Distrito de Aveiro	2.2.2   Insegurança pessoal
2.1.3   Atendimento ao balcão	2.2.3   Plano de estágio não estruturado
2.1.4   Bom domínio da língua inglesa	

DIMENSÃO EXTERNA	
Oportunidades	Ameaças
2.3.1   Formações Internas e Externas	2.4.1   Receitas manuais
2.3.2   Automatização de tarefas	2.4.2   Falta de tempo para dedicar à escrita da monografia e aprofundamento das aprendizagens

### 2.1 | Pontos Fortes

#### 2.1.1 | Trabalho nas áreas de apoio à dispensa, receção de encomendas e armazém

Durante o meu estágio acompanhei as atividades diárias da farmácia. Comecei por me familiarizar com o aspeto das embalagens, local de armazenamento e nomes comerciais dos diversos produtos através de atividades como a reposição e verificação de *stocks* e controlo dos prazos de validade.

Embora a maioria das formas orais sólidas estejam organizadas alfabeticamente, as outras formas farmacêuticas e alguns suplementos alimentares estão acondicionados separadamente. O mesmo acontece com os produtos de cosmética e os dispositivos médicos. Na área aberta ao público, comecei pelo acerto de *stocks* e reorganização de lineares.

Mais tarde, comecei a conferir e rececionar encomendas.

#### 2.1.2 | Preparação de medicação para os residentes da Fundação Casa do Pessoal da Segurança Social e Saúde do Distrito de Aveiro

A Farmácia Moderna participa no fornecimento de medicamentos a várias instituições em Aveiro como a Congregação das Irmãs Dominicanas de Santa Catarina de Sena, a Direção Geral de Reinserção e Serviços Prisionais e a Fundação Casa do Pessoal da

Segurança Social e Saúde do Distrito de Aveiro. Adicionalmente tem a seu cargo a preparação individualizada da medicação para os utentes desta última.

Todas as semanas a enfermeira do lar envia, para a farmácia, as receitas referentes às alterações da medicação prescritas aos doentes. Aí procede-se ao preenchimento dos *blisters* multicompartimentados. Estes dispositivos de auxílio à administração de medicamentos descartáveis estão organizados em vinte e oito compartimentos, quatro para cada dia da semana. Cada dia da semana corresponde a uma cor diferente. Esta tarefa é realizada com o auxílio do Medical Dispenser, sistema semiautomático que permite minimizar erros de dispensa e agilizar o processo através da monitorização do carregamento dos reservatórios, controlo do *stock* de cada medicamento e manutenção dos ficheiros individuais dos doentes. Permite ainda imprimir rápida e facilmente os rótulos correspondentes e selar os *blisters*, fornecidos pela empresa.<sup>1</sup>

A participação nesta atividade contribuiu para a minha familiarização com o aspeto das embalagens e nomes comerciais dos produtos prescritos. Permitiu-me ainda um primeiro contato com as funcionalidades de venda, do *software* de apoio à gestão utilizado pela farmácia, o 4Digital Care, sem a pressão de um atendimento convencional. Com este treino, agilizei o manuseamento do programa, minimizando o número de erros cometidos e a necessidade de pedir auxílio aos funcionários mais experientes, durante os atendimentos presenciais posteriores.

### **2.1.3 | Atendimento ao balcão**

Enquanto a atividade acima referida me permitiu agilizar o manuseamento do *software*, a vertente da interação com o público e aconselhamento foi desenvolvida, inicialmente, assistindo a atendimentos dos funcionários mais experientes. Seguiram-se os atendimentos supervisionados e por fim os realizados de forma autónoma.

A dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde é uma atividade que exige grande responsabilidade por parte do farmacêutico, que tem como dever promover o uso racional destes. A grande maioria dos utentes dirige-se à farmácia com uma receita médica. Nestes casos é importante avaliar se o utente já toma habitualmente os medicamentos prescritos ou se se trata de um primeiro contacto com os mesmos. Deve ser-lhe transmitida toda a informação necessária, tal como a posologia e duração do tratamento. Quando necessário pode recorrer-se à inscrição desta na embalagem do medicamento.

A ajuda do farmacêutico também é procurada com o objetivo de resolver ou aliviar pequenos problemas de saúde. Os casos mais frequentes pretendem tratar infeções urinárias ou vaginais, pediculoses, dores musculares ou lesões da pele de várias etiologias. É muito

procurado o aconselhamento de produtos cosméticos, nomeadamente os protetores solares e produtos anti-envelhecimento, suplementos alimentares para aumentar a função cognitiva, repelentes de insetos e desparasitantes de uso animal e humano.

Por vezes a indicação farmacêutica, não sendo diretamente solicitada, pode surgir por iniciativa do próprio farmacêutico como resposta a alguma queixa apresentada pelo doente.

Um destes casos aconteceu quando uma utente se dirigiu à farmácia com uma receita de Dermofix<sup>®</sup> óvulo (sertaconazole 300mg, um antifúngico utilizado no tratamento local de infeções provocadas por *Candida albicans* na mucosa vaginal).<sup>2</sup> Manifestou algum desagrado com a situação e referiu que esta já é recorrente. Expliquei que por vezes desequilíbrios no microbiota vaginal, causados por exemplo pela toma de antibióticos ou debilidade do sistema imunitário, podem permitir a proliferação indesejada de certas bactérias ou fungos. Recomendei que após o tratamento experimentasse Isadin  $\alpha$  barcilus<sup>®</sup> cápsulas vaginais. Este dispositivo médico contém um probiótico que restabelece o equilíbrio da flora vaginal, impedindo o crescimento de microrganismos patogénicos e ajudando a prevenir as eventuais infeções recidivas.<sup>3</sup>

Outro utente solicitou um *kit* Fullmarks com loção anti-piolhos e champô pós-tratamento. Contou que já era a terceira vez que precisava de submeter as filhas a este tipo de tratamento num curto intervalo de tempo e que estava mesmo a ponderar levar mais do que uma embalagem, uma vez que estava certo que o foco de infeção na escola se mantinha ativo e voltaria a ser necessário desparasitar as pequenas. Após algumas perguntas constatei que a aplicação estava a ser feita corretamente. Sugeri então algumas medidas preventivas como: evitar a partilha de toalhas, chapéus, pentes, escovas, almofadas, outros objetos de uso pessoal e roupas, lavar as roupas incluindo a de cama a 60°C, verificar a cabeça dos restantes membros da família para a existência de piolhos, prestando especial atenção às zonas do pescoço e atrás das orelhas, e diminuir a probabilidade de reinfestação tratando todos os infetados no mesmo dia. Expliquei que os ovos depositados pelas fêmeas são difíceis de retirar, podendo alguns permanecer presos à raiz do cabelo após o tratamento. Deste modo, é muito importante repetir o tratamento sete dias depois (duração da incubação dos ovos) para garantir que os piolhos nascidos depois do tratamento inicial são eliminados. Dependendo do grau de infestação o tratamento pode ainda ser repetido catorze dias depois do primeiro. Falei-lhe ainda da existência do *spray* Paranix Repel de ação preventiva.<sup>4:5</sup>

Sempre que possível, procuramos recorrer a medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou outros produtos passíveis de indicação farmacêutica como dispositivos médicos, fitofarmacêuticos, ou homeopáticos. As relações benefício/risco e benefício/custo

devem sempre ser tidas em conta. Alguns utentes apresentam-se muito recetivos ou pedem mesmo estes últimos tipos de tratamentos.

Destaco uma senhora que, sofrendo de infeções urinárias com alguma frequência, aos primeiros sintomas de desconforto requereu algum produto “mais natural” de modo a evitar um novo episódio. Confirmou que não estava medicada para nenhum outro problema de saúde. Sugeri então Cis-Control Expert Saquetas, suplemento alimentar da Arkopharma à base de arando americano (*Vaccinium macrocarpon* L.), D-manose e extrato de urze (*Erica cinerea* L., *Calluna vulgaris* L.) que combina sinergicamente a ação antisséptica urinária e a ação diurética. A primeira atua como uma “terapêutica de lavagem” e a segunda impede a infeção inibindo a aderência das bactérias ao urotélio. Recomendei que diluísse duas saquetas por dia num grande copo de água e que bebesse bastantes líquidos.<sup>6,7</sup>

### **2.1.4 | Bom domínio da língua inglesa**

Nos últimos anos a região centro do país, de onde se destaca a cidade de Aveiro, tem registado uma tendência de crescimento turístico elevado.<sup>8</sup> Assim, e aliado à sua localização central e proximidade da Universidade de Aveiro, a Farmácia Moderna é frequentemente procurada por turistas e estudantes estrangeiros que procuram produtos de higiene e conforto e ajuda na resolução de transtornos menores. O bom domínio da língua inglesa, bem como algum esforço de compreensão de informação partilhada em francês e espanhol, tornaram-se imprescindíveis à execução desta tarefa.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 | Formação insuficiente na área dos MNSRM e outros produtos de saúde**

O MICE é um curso com um plano de estudos muitíssimo abrangente, permitindo formar profissionais capazes de desempenhar variadíssimas funções. O farmacêutico comunitário adquire uma boa formação base que lhe permite compreender processos patológicos e mecanismos de ação de fármacos através do estudo de disciplinas como fisiopatologia, farmacologia, farmacoterapia, bacteriologia e virologia. Estes conhecimentos são essenciais e muito bem transmitidos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Permitem uma boa perceção dos vários transtornos e um bom acompanhamento da evolução do doente que se apresenta na farmácia com uma prescrição médica. Contudo, é no alívio de sintomas menores que o utente procura preferencialmente a ajuda do farmacêutico.

No nosso plano de estudos, as unidades curriculares “Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia”, “Organização e Gestão Farmacêutica”, “Dermofarmácia e Cosmética” e “Preparações de Uso Veterinário” são as que apresentam maior utilidade na resolução destes problemas. Destas quatro destaca-se a primeira. Os conteúdos programáticos fornecem ferramentas essenciais ao bom desempenho no estágio. Todavia, a sua compilação numa só limita a diversidade de situações estudadas em cada uma das componentes. Também as últimas duas estão, a meu ver, subaproveitadas. Sendo que a primeira foca demasiado aspetos histológicos abordados em anos anteriores e a segunda diferenças entre farmacodinâmica e farmacocinética nas várias espécies de animais, descurando a vertente mais prática do aconselhamento farmacêutico. A sobrecarga do encurtado primeiro semestre do quinto ano pode também ser vista como um ponto fraco, uma vez que dificulta a correta assimilação destas matérias.

O aumento da popularidade de terapias alternativas como a fitoterapia e a homeopatia é notório, havendo mesmo clientes que procuram especificamente este tipo de terapias. A inexistência de qualquer tipo de contato com esta última é também uma lacuna.

É facilmente compreensível a inexequibilidade de tentar formar os estudantes do MICF de forma completa em todas as áreas de aconselhamento na farmácia, como fitoterapia, suplementos alimentares, homeopatia, veterinária, puericultura, ortopedia, dispositivos médicos, higiene oral e afeções ginecológicas, de otorrinolaringologia e oftálmicas. A elevadíssima quantidade de produtos disponíveis no mercado e a variabilidade entre farmácias tornam essenciais as iniciativas dinamizadas no local de estágio. Contudo, e atendendo à elevada percentagem de farmacêuticos que fazem carreira nesta área, a promoção de formação extracurricular específica não deixaria de ser interessante e contribuiria para diferenciar a FFUC das demais faculdades de farmácia.

### **2.2.2 | Insegurança pessoal**

Durante a última fase do estágio, aliada à falta de conhecimentos referida anteriormente, senti alguma insegurança ao indicar este ou aquele produto, tendo sentido necessidade de pedir orientação aos funcionários mais experientes inúmeras vezes. O problema foi sendo mitigado ao longo do tempo com o auxílio destes e a consulta de catálogos e panfletos disponíveis da farmácia, embora não se tenha extinguido completamente até ao final do estágio.

### **2.2.3 | Plano de estágio não estruturado**

Durante o período em que decorreu o meu estágio, a Farmácia Moderna recebeu mais duas estagiárias finalistas do MICEF, uma da FFUC e outra da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Esta sobrelotação causou alguns atropelamentos na fase inicial de ambientação com as diferentes tarefas. Embora o estágio tenha acabado por se desenvolver de forma gradual, permitindo a assimilação dos conhecimentos necessários à execução de cada tarefa, a existência de um plano de estágio estruturado, com divisão clara de tarefas mitigaria os percalços iniciais.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 | Formações Internas e Externas**

Ao longo do estágio assisti a várias formações e apresentações de novas linhas de produtos, sendo elas levadas a cabo pelos delegados de informação médica nas instalações da farmácia, como foi o caso das marcas Roc<sup>®</sup>, Rougj Dermocosmétiques, Juzo<sup>®</sup>, Papillon London Cosmetic for men, Tergum e Generis<sup>®</sup> ou externamente após o horário do expediente. Nesta última modalidade assisti a formações promovidas pelas marcas La Roche-Posay<sup>®</sup>, Vichy<sup>®</sup> e Gedeon Richter. Tive ainda a oportunidade de assistir a algumas *webinars* subordinadas aos temas “Indicação Farmacêutica Na Diarreia Aguda” e “Doença Venosa Crónica dos Membros Inferiores e Patologia Hemorroidária” e ao “Curso Online para Farmacêuticos sobre Curso Venda Associada”. Estas ações contribuem grandemente para o conhecimento detalhado e atualizado dos produtos disponíveis necessário para um bom desempenho. Permitem também relembrar os funcionários da farmácia dos produtos que têm ao seu dispor.

### **2.3.2 | Automatização de tarefas**

A automatização de algumas tarefas através da utilização do CashGuard, uma solução de gestão de numerário rápida e eficiente, do 4Digital Care e mesmo da receita sem papel (RSP) simplifica grandemente a vertente transacional do atendimento, permitindo um maior foco na interação com o doente.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 | Receitas manuais**

Atualmente a maioria das receitas é processada informaticamente, tendo a prescrição desmaterializada em RSP adquirido carácter obrigatório em 2016. Contudo, existe ainda a possibilidade de recorrer a receitas eletrónicas materializadas ou a receitas manuais em

casos como falência do sistema informático, inadaptação do prescritor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.<sup>9</sup> Assim, ocasionalmente as últimas continuam a ser-nos apresentadas, dificultando grandemente o atendimento, uma vez que tornam necessário verificar vários parâmetros, de modo a averiguar a sua validade, prestar especial atenção à correspondência entre a dimensão da embalagem prescrita e a cedida, sob pena do valor da participação não ser devolvido à farmácia, e a caligrafia do prescritor é frequentemente difícil de decifrar ou até mesmo ilegível, levando a hesitações que diminuem a confiança do utente.

Pelo contrário uma RSP permite ao 4Digital Care indicar claramente o princípio ativo, dosagem e volume da embalagem, bem como os medicamentos pertencentes ao mesmo grupo homogéneo disponíveis na farmácia, permitindo um atendimento mais seguro, de melhor qualidade, mais focado no doente, nas suas queixas e nas suas preferências.

#### **2.4.2 | Falta de tempo para dedicar à escrita da monografia e aprofundamento das aprendizagens**

Quando um utente se dirige à farmácia e solicita algum tipo de esclarecimento espera um aconselhamento baseado num conhecimento detalhado, preciso e atualizado e não hesitam em demonstrar o seu desagrado quando não o obtém.

Durante o período de estágio tive dificuldade em conciliar a escrita dos relatórios, com o trabalho de preparação para a escrita da monografia e com o estudo dos produtos passíveis de aconselhamento, tudo isto ao fim de um dia de trabalho a tempo inteiro ou fins de semana. O dia-a-dia numa farmácia comunitária é exigente física e intelectualmente, tendo acabado por descurar algumas destas tarefas, nomeadamente as relacionadas com a componente mais clínica do estágio, por incapacidade de atacar todas as frentes.

### 3 | Conclusão

A acessibilidade da farmácia à população faz dela um local atrativo para quem procura cuidados primários de saúde, representando muitas vezes o primeiro nível de contacto da comunidade com o sistema de saúde.

O estágio curricular constitui, para muitos, a primeira experiência profissional. Este primeiro contato com a rotina diária da farmácia e com a enorme diversidade de necessidades apresentadas, pelos utentes, constitui uma etapa fundamental na formação do jovem farmacêutico como agente de saúde pública, permitindo-nos consolidar conhecimentos adquiridos durante o curso e tomar consciência da grande responsabilidade e da componente humana desta função basilar.

Na farmácia comunitária, o farmacêutico atua como elo de ligação entre o medicamento e o doente, estando a relação com o utente no centro de todas as atividades realizadas. Um atendimento atento é fulcral e pode mesmo determinar o sucesso e segurança da terapêutica. Para tal, são necessárias formação e dedicação contínuas, num esforço de atualização constante.

O importante papel desempenhado pelo farmacêutico comunitário na promoção da saúde e bem-estar é já reconhecido por muitos. No entanto existe ainda um longo caminho a percorrer, cabendo-nos a nós continuar a trabalhar nesse sentido, prestigiando o bom nome da profissão através da prestação de serviços de excelência.

Ana Sofia Pereira Gomes

## **II Relatório de Estágio em Informação do Medicamento**

Relatório de Estágio referente à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Maria Aurora Simón Martin apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **II Relatório de Estágio em Informação do Medicamento**

### **Resumo**

O presente relatório tem como objetivo descrever e avaliar o estágio curricular que frequentei no Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos. O seu desenvolvimento tomará a forma de uma análise SWOT, onde abordarei as atividades desenvolvidas e as competências adquiridas, através de uma reflexão sobre os vários pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.

### **Palavras-Chave**

Estágio Curricular; Relatório de estágio; Informação de medicamentos; Centro de Informação do Medicamento.

### **Abstract**

The aim of this report is to describe and evaluate the curricular internship I took in the Portuguese Pharmaceutical Society's Drug Information Center. It will be presented as a SWOT Analysis, in which I will address the activities developed and the skills acquired, through a reflection of the various strengths, weaknesses, opportunities and threats.

### **Keywords**

Curricular Internship; Internship Report; Drug Information; Drug Information Center.

## I | Introdução

Para além do estágio em hospital ou farmácia aberta ao público previsto na lei, a FFUC oferece aos estudantes a possibilidade de realizarem um estágio curricular suplementar, proporcionando um maior contacto com outras áreas de atuação do farmacêutico. Aproveitando esta oportunidade, nos primeiros três meses do presente ano estagiei no Centro de Informação do Medicamento da Ordem do Farmacêuticos (CIM/OF), sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Aurora Simón.

O conceito de “Informação de Medicamentos” surgiu, no século XX, na década de 60<sup>10</sup> e refere-se a um conjunto de técnicas e conhecimentos que permitem a recolha e divulgação de dados sobre os medicamentos, com o objetivo de promover uma terapêutica adequada e segura.<sup>11</sup>

Até essa data, os profissionais de saúde não tinham dificuldade em manter-se atualizados. Não existiam muitos fármacos e publicava-se pouco, as fontes de informação limitavam-se às farmacopeias, aos livros de farmacologia e às divulgadas pela indústria farmacêutica. A introdução maciça de novos fármacos, mais potentes e seletivos e o consequente aumento da complexidade da terapêutica, acompanhados pela explosão de informação resultante da proliferação de publicações científicas, tornaram impossível compatibilizar a prática profissional diária do farmacêutico ou do médico com a recompilação e avaliação da literatura necessárias a uma atualização permanente. Foi neste contexto, de necessidade de acesso a informação atualizada e independente, que surgiram estruturas especializadas no seu manuseamento.<sup>12;13;14</sup>

O primeiro centro de informação de medicamentos (CIM) abriu em 1962 no Centro Hospitalar da Universidade de Kentucky. As fontes bibliográficas disponíveis foram reunidas, organizadas e disponibilizadas aos profissionais de saúde do hospital universitário para a resolução de problemas práticos. Foram formados especialistas na pesquisa e gestão, capazes de efetuar uma triagem eficaz da informação e de a disponibilizar em tempo útil. A experiência teve sucesso e difundiu-se pelos Estados Unidos, mais tarde pelo Canadá e pela Europa.<sup>10;13</sup>

O especialista em informação de medicamentos deve conhecer as diversas fontes de informação, saber avaliar a sua qualidade, possuir capacidade de seleção e espírito crítico e dominar as tecnologias necessárias. Deve ser capaz de interpretar corretamente a informação numa perspetiva clínica e de a comunicar eficazmente.<sup>15</sup> Adicionalmente, o farmacêutico domina matérias sobre medicamentos, fisiopatologia e terminologia médica que o dotam de meios privilegiados para desempenhar esta função.

A melhor abordagem terapêutica é estabelecida com base na evidência. O farmacêutico especialista em informação do medicamento atua como uma ponte entre o procedimento clínico mais adequado, descrito na literatura científica, e os cuidados prestados. Esta função permitiu ao farmacêutico ter um papel mais ativo no processo de tomada de decisões relacionadas com a terapêutica medicamentosa. O desenvolvimento dos CIM contribuiu para a aceitação da atividade do farmacêutico clínico nos cuidados ao doente despoletando o início da farmácia clínica.<sup>10;13;14</sup>

## 2 | O CIM/OF

Em Portugal a informação de medicamentos iniciou-se nos anos 70 com a abertura de uma secção de informação no Hospital de Santa Maria. Seguiu-se a abertura de mais dois centros nos Hospitais Cíveis de Lisboa e Hospital Militar Principal. Mais tarde, já na década de 80, abriram os primeiros centros em organizações profissionais na Ordem dos Farmacêuticos (OF) e na Associação Nacional de Farmácias, tendo sido criado em 1984 o CIM/OF.<sup>12;15</sup> A função está contemplada no Estatuto da OF, integrando o conteúdo de ato farmacêutico.<sup>16</sup>

O CIM está localizado na sede da OF em Lisboa, dispõe de um espaço diferenciado com os meios materiais, bibliográficos e tecnológicos necessários ao desempenho das suas funções e conta com duas farmacêuticas a tempo inteiro e uma assistente a tempo parcial.<sup>11</sup>

A difusão de informação mantém-se uma das principais funções do CIM/OF e uma das mais visíveis do exterior, podendo a informação disseminada tomar as formas passiva ou ativa. A primeira consiste na resposta a consultas com vista ao esclarecimento de dúvidas e à resolução de problemas relacionados com o uso de medicamentos em casos individuais. A informação ativa, não sendo solicitada, é transmitida por iniciativa do serviço, após deteção de carência. Inclui elaboração de boletins independentes sobre medicamentos, divulgação de fontes, apoio na seleção bibliográfica e na procura da própria informação e atividades educativas, como estágios ou colaboração em campanhas de educação sanitária.<sup>11;13;15</sup>

A difusão de informação pressupõe a realização contínua da recolha, avaliação e interpretação da informação. Para tal, o CIM/OF dispõe de uma biblioteca própria, composta por livros, revistas periódicas e bases de dados da área do medicamento. São também utilizadas as publicações pertencentes à Biblioteca da OF. Estas fontes têm que se manter atualizadas, são escolhidas com base na análise dos tipos de questões recebidas e à medida que vão sendo substituídas são retiradas do CIM/OF e enviadas para a Biblioteca da OF. Os exemplares recebidos são inscritos em listas de registo. Adicionalmente, todas as revistas que apresentam interesse para as atividades desenvolvidas pelo CIM/OF são analisadas, sendo selecionados os artigos a introduzir na base de dados informatizada. Esta base de dados interna possibilita a rápida recuperação de artigos através de pesquisa por palavra-chave ou por outra palavra do título do artigo.<sup>11</sup>

Tradicionalmente, as fontes de informação classificam-se em primárias, secundárias e terciárias. As fontes terciárias são as menos atualizadas. Condensam factos básicos bem estabelecidos e permitem um rápido acesso à informação. São exemplos os livros, compêndios e manuais. Existem também fontes terciárias automatizadas, como o Drugdex<sup>®</sup>

ou UpToDate<sup>®</sup>, que apresentam revisões temáticas realizadas por especialistas. As fontes secundárias ou sistemas de indexação permitem localizar rapidamente fontes primárias. Sistemas como a PubMed/Medline são amplamente utilizados. As fontes primárias são constituídas por estudos de investigação original, publicados usualmente em revistas. Atualmente, com o desenvolvimento das novas tecnologias, o cenário apresenta-se mais complexo. É necessário sistematizar as pesquisas, começando pelas mais gerais e seguindo para as mais específicas.<sup>11;13;15</sup>

### 3 | Análise SWOT

A análise SWOT seguinte avalia de modo geral o estágio curricular que realizei e as competências adquiridas, através de uma reflexão sobre os vários pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.

**Tabela 2:** Análise SWOT do Estágio em Informação do Medicamento

DIMENSÃO INTERNA	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
3.1.1   Contacto e familiarização com as fontes de informação do CIM/OF	3.2.1   Adaptação curricular
3.1.2   Participação na criação de conteúdo para o separador “Novidades em terapêutica” na página eletrónica da OF	3.2.2   Perda de tempo com funcionalidades tecnológicas desatualizadas
3.1.3   Auxílio na elaboração de respostas a consultas	3.2.3   Fraco domínio da língua francesa
3.1.4   Bom domínio língua inglesa	
3.1.5   Participação na revisão de publicações	
3.1.6   Redação de uma e-publicação	
3.1.7   Adaptação curricular	
DIMENSÃO EXTERNA	
Oportunidades	Ameaças
3.3.1   Acesso a fontes bibliográficas e atualização contínua	3.4.1   Remodelação da página eletrónica do INFARMED I.P.
3.3.2   Participação em atividades organizadas pela DN e SRSRA	3.4.2   Limitações do acesso aberto

#### 3.1 | Pontos Fortes

##### 3.1.1 | Contacto e familiarização com as fontes de informação do CIM/OF

Durante o meu estágio acompanhei as atividades diárias do serviço. Sendo a recuperação e difusão de informação a principal função de um CIM, conhecer bem as fontes disponíveis é indispensável à identificação do melhor recurso, para responder às diversas questões colocadas.

Comecei por me familiarizar com as fontes de informação disponíveis através da leitura de listas organizadas por temas e manuseamento dos livros existentes na biblioteca do CIM/OF. Li artigos sobre a interpretação da literatura médica, avaliação da sua pertinência e

estratégias de pesquisa avançada em sistemas de indexação como a PubMed ou o Google Académico.

Seguiu-se a exploração das bases de dados referidas, da Drugdex<sup>®</sup> e da UpToDate<sup>®</sup>. A descoberta das potencialidades destes meios permitiu-me desenvolver maior habilidade na execução de pesquisas e adquirir conhecimentos base para a realização de posteriores pesquisas ao longo do estágio, capacidade que exercitei através da resposta a questões antigas.

Posteriormente, atividades como a inserção de artigos de revistas na base de dados interna permitiram-me conhecer melhor os periódicos assinados pelo serviço, bem como o tipo de informação que é possível extrair de cada um deles. As fichas criadas compreendem os seguintes campos: título, autores, ano, publicação, volume, páginas e biblioteca onde se encontra guardada a publicação. São selecionados os artigos e documentos que apresentam maior interesse para as atividades desenvolvidas pelo CIM/OF. A escolha correta dos artigos e palavras-chave é da máxima importância, uma vez que só assim se torna possível a sua posterior recuperação. Adicionalmente, a participação nesta atividade de seleção fomentou o meu espírito crítico.

### **3.1.2 | Participação na criação de conteúdo para o separador “Novidades em terapêutica” na página eletrónica da OF**

Na página eletrónica da OF, na secção do CIM, são disponibilizados vários recursos de interesse à prática do farmacêutico. Num dos separadores “Novidades em Terapêutica” são divulgados artigos, notícias, alertas, e documentos recentemente publicados, acompanhados por um breve resumo do seu conteúdo. Participar na seleção e resumo de artigos permitiu-me desenvolver capacidades de análise, seleção e síntese e aumentou o meu espírito crítico.

### **3.1.3 | Auxílio na elaboração de respostas a consultas**

A necessidade de acesso a informação atualizada e independente para o esclarecimento de dúvidas e resolução de problemas relacionados com o uso de medicamentos esteve na origem dos CIM. Hoje em dia esta atividade mantém um plano central no dia-a-dia do serviço. A maior facilidade de acesso a informação de qualidade através da *internet*, por exemplo em páginas de sociedades científicas, associações profissionais, agências reguladoras, laboratórios ou organismos oficiais, levou a um decréscimo das questões colocadas nos últimos anos. Contudo, a sua complexidade e, conseqüentemente, o tempo necessário para a elaboração da resposta, têm aumentado.

As atividades descritas anteriormente contribuíram para me preparar para esta tarefa. Comecei por praticar respondendo a questões antigas e comparando a informação por mim redigida com a cedida ao consultante.

### **3.1.4 | Bom domínio da língua inglesa**

Grande parte do conhecimento científico é partilhada em inglês, de modo a permitir um maior alcance a nível internacional. O bom domínio que possuo da língua inglesa revelou-se imprescindível à execução das tarefas referidas anteriormente.

### **3.1.5 | Participação na revisão de publicações**

Outro recurso disponível na secção do CIM/OF, na página eletrónica é o separador “Publicações”. Lá estão reunidas revisões curtas e independentes que têm por missão proporcionar aos farmacêuticos informação necessária à sua atualização em terapêutica.

Os artigos são redigidos pelas farmacêuticas do CIM/OF ou outros autores convidados. A participação na sua revisão e na correção das provas tipográficas contribuiu para uma maior familiarização com o tipo de artigo que viria a escrever e para um melhor entendimento do processo editorial a que são sujeitas este tipo de publicações.

### **3.1.6 | Redação de uma e-Publicação**

Os CIM têm hoje em dia uma postura mais ativa. Através da elaboração e partilha destas publicações independentes, procuram diminuir a necessidade de recorrer a consultas. Na página eletrónica estão disponíveis três tipos de publicações: “Boletim do CIM”, “Ficha Técnica do CIM” e “e-Publicações”.

Durante o meu estágio, redigi uma e-publicação, intitulada “Inibidores da Bomba de Protões: Aspectos de Segurança” (em anexo) sob orientação da Dr<sup>a</sup>. Aurora Simón. Iniciei a tarefa com a pesquisa bibliográfica e reunião de informação e prossegui com a sua análise, dando especial atenção a artigos de revisão bem estruturados e meta-análises. Finalmente, delinee a estrutura da publicação e procedi à sua redação. Mais uma vez senti que as primeiras atividades realizadas me prepararam para esta tarefa.

### **3.1.7 | Adequação do plano curricular do MICE**

Os conhecimentos sobre medicamentos, fisiopatologia e terminologia médica que adquiri ao longo de nove semestres do MICE revelaram-se indispensáveis à compreensão dos conteúdos abordados durante a execução das tarefas diárias do serviço.

A informação de medicamentos, na qualidade de atividade praticada por farmacêuticos, muitas vezes num serviço integrado nos serviços farmacêuticos de um hospital, foi adequadamente apresentada nas aulas de “Farmácia Hospitalar”. Foram abordados conteúdos como a sua evolução, a existência de especialistas, enquadramento legal e alguns aspectos éticos. Teria sido vantajoso divulgar, junto dos alunos, os centros de informação disponíveis em Portugal. Esta ferramenta é também muito útil para farmacêuticos hospitalares, uma vez que nem todos os hospitais têm dimensão que justifique a aquisição de fontes e existência de um serviço de informação de medicamentos capaz de suprir todas as necessidades de informação, recorrendo muitas vezes ao CIM/OF.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 | Adaptação curricular**

Sendo a informação de medicamentos uma ferramenta que auxilia o farmacêutico na prestação de cuidados ao doente e contribui para a segurança e racionalização da terapêutica, penso que seria importante formalizar a introdução de conceitos necessários à execução de pesquisas científicas. Para tal, é possível recorrer a formações disponibilizadas pela Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra com o objetivo de dar a conhecer bases de dados, outros recursos de informação disponíveis e técnicas de pesquisa e recuperação de artigos científicos.<sup>17</sup> Antes de propor a realização do primeiro trabalho de revisão bibliográfica do MICF, o responsável pela unidade curricular agendaria as sessões. A aquisição destes conhecimentos revelar-se-ia também muito útil para a elaboração da monografia e contínua atualização após o término do MICF.

### **3.2.2 | Perda de tempo com funcionalidades tecnológicas desatualizadas**

O CIM/OF foi criado em 1984. Na altura muita informação era arquivada em microfichas e a base de dados interna, atualmente informatizada, era constituída por inúmeros cartões preenchidos manualmente. Desde então, as tecnologias de informação evoluíram muito. A informação passou a ser enviada em CD-ROM e, mais tarde, a ser consultada diretamente através da *internet*. Embora se mantenham arquivados alguns dos meios descritos, com os quais tive a oportunidade de contactar, o centro acompanhou a informatização. Contudo, algumas das funcionalidades tecnológicas inicialmente implementadas revelam-se agora desatualizadas.

Frequentemente o serviço recebe questões que já foram previamente respondidas parcial ou totalmente. Assim, um dos primeiros passos na elaboração de uma resposta é consultar o arquivo histórico do CIM/OF. A consulta é feita através da pesquisa na lista das

questões respondidas, de onde é retirado o número da(s) consulta(s) de interesse e posterior consulta de dossiers presentes no CIM/OF onde as respostas foram manualmente arquivadas. Uma maior automatização facilitaria a resposta a questões frequentes. Também as plataformas de introdução de conteúdos na página eletrónica e na base de dados internos apresentam algumas limitações, que tornam estes procedimentos desnecessariamente morosos. A otimização das funcionalidades tecnológicas referidas libertaria tempo que poderia ser aplicado de modo mais produtivo.

### **3.2.3 | Fraco domínio da língua francesa**

A grande maioria das bases de dados e revistas periódicas assinadas pelo serviço são escritas em língua inglesa. Contudo, em menor número surgem publicações em português, espanhol e francês. O meu fraco domínio da língua francesa dificultou a leitura e análise de algumas revistas, embora não se tenha revelado incapacitante.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 | Acesso a fontes bibliográficas e atualização contínua**

Como referido anteriormente, no início do meu estágio dediquei algum tempo à familiarização com as fontes bibliográficas disponíveis no CIM/OF. O acesso a estes recursos, de outro modo restritos, permitiu-me desenvolver a capacidade de os manusear agilmente, dotando-me de um saber que me poderá ajudar em outras situações da minha carreira profissional. Acresce o facto de me ter sido concedido, tornando possível a recuperação de artigos pertinentes à elaboração da monografia.

A análise de artigos e notícias, durante as atividades de inserção de artigos na base de dados interna, correção de provas tipográficas e seleção e resumo de artigos a incluir no separador “Novidades em terapêutica”, contribuíram para uma contínua atualização dos meus conhecimentos sobre temas atuais relacionados com a prática farmacêutica.

### **3.3.2 | Participação em atividades organizadas pela DN e SRSRA**

O CIM/OF encontra-se instalado no edifício onde também funcionam a Direção Nacional da OF e a Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos (SRSRA). Assim, durante o meu estágio foi-me facultada oportunidade de participar em algumas atividades organizadas por estes organismos.

Participei em duas ações integradas na Formação Contínua da SRSRA. A primeira, subordinada ao tema “Perturbações Psicóticas: O caso da Esquizofrenia e Fármacos antipsicóticos – Do diagnóstico ao tratamento”, foi lecionada pela Dr.<sup>a</sup> Beatriz Lourenço

Interna de Psiquiatria do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa e permitiu-me atualizar e reavivar os conhecimentos adquiridos durante o MICF sobre a patologia e o seu tratamento. Mais tarde, frequentei o curso “Princípios Básicos de Farmacoeconomia” coordenado pelo Dr. Alexandre Baptista, que me proporcionou um primeiro contacto com uma área do sector farmacêutico não abordada durante o MICF.

As “9<sup>as</sup> Jornadas de Farmácia Hospitalar – DIFH: Divulgar Iniciativas em Farmácia Hospitalar”, promovidas pelo Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da OF, possibilitaram-me um contacto privilegiado com outra área de atuação do farmacêutico. Durante o evento foram dadas a conhecer iniciativas relevantes na prática destes profissionais, como a implementação de consultas farmacêuticas, no IPO de Lisboa e no Centro Hospitalar do Algarve, a disponibilização de um programa de antibioterapia endovenosa no domicílio pelo Centro Hospitalar São João e mesmo o desenvolvimento de novas forma farmacêuticas como foi o caso das pastilhas moles de nistatina e lidocaína para o melhor tratamento da mucosite, no Hospital de Santa Maria. O Programa de Acesso Precoce e de Partilha de Risco, foi abordado das diferentes perspetivas possíveis, incluindo a do regulador (Infarmed). No final, foi discutida a necessidade de estruturação da carreira e a importância da criação de um internato farmacêutico.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 | Remodelação da página eletrónica do INFARMED I.P.**

O Infarmed tem por missão “regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde”. Contribui para a formulação da política nacional de saúde, avalia, autoriza e monitoriza o consumo e utilização de medicamentos. Promove o acesso dos profissionais de saúde e dos consumidores às informações necessárias à utilização racional de medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde.<sup>18</sup> Deste modo, a sua página eletrónica é um recurso de informação muito relevante para o desempenho das atividades do CIM/OF.

No final do ano de 2016, a página do Infarmed sofreu uma remodelação. Tinha como objetivo modernizar e atualizar a página, melhorando a navegação em dispositivos móveis e a interface com redes sociais.<sup>19</sup> Contudo, a alteração dificultou a navegação na página. Conteúdos foram realocados, os títulos das publicações não estão padronizados e a funcionalidade de pesquisa passou a exibir todos os resultados que contenham uma das palavras pesquisadas, impossibilitando a recuperação de documentos em tempo útil sem recorrer à pesquisa avançada. Esta dificuldade foi partilhada pelas farmacêuticas do CIM/OF

que, não tendo ainda tido tempo de se adaptar às novas localizações, pouco me puderam auxiliar.

### **3.4.2 | Limitações do acesso aberto**

Com a generalização do uso da informática e da internet, a quantidade de informação acessível aumentou rapidamente. Contudo, durante as tarefas que me foram propostas, localizei com alguma frequência artigos científicos de grande interesse aos quais o serviço não tinha acesso.

Seguindo as declarações de Budapeste, Bethesda e Berlim, vários esforços têm sido empreendidos no sentido da evolução do acesso aberto. Entende-se por acesso aberto a disponibilização de literatura de caráter acadêmico ou científico para leitura, isenta de encargos, não descurando os direitos de autor. O acesso aberto promove a acessibilidade, visibilidade, difusão e impacto da investigação científica. Reduz a duplicação de esforços e acelera a troca de ideias e a inovação.<sup>20</sup> Alicerçada no crescente reconhecimento internacional destas vantagens e em políticas mandatárias de agências financiadoras de ciência a evolução tem sido positiva. Contudo, existe ainda espaço para melhorias.

## 4 | Conclusão

A informação sobre medicamentos permite ao farmacêutico prestar os cuidados mais adequados ao doente, sendo indispensável ao uso seguro e racional dos medicamentos e consequente promoção da saúde. Estando o conhecimento científico em constante alteração, o adquirido durante a formação académica revela-se insuficiente. Torna-se necessária uma atualização constante.

Atualmente, a quantidade de informação disponível continua a aumentar a um ritmo acelerado. O desenvolvimento das tecnologias e generalização do uso da informática e da internet facilitaram o armazenamento e acesso às fontes disponíveis. A quantidade de informação acessível é enorme e existe muita informação em acesso aberto, contudo a sua qualidade é muito heterogénea. A maior facilidade de acesso levou a um decréscimo das consultas nos últimos anos. Não dispondo de formação específica, recursos e tempo, algumas informações continuam a ser difíceis de obter tendo aumentado a complexidade das questões colocadas. O excesso de informação pode tornar a distinção e localização das fontes de melhor qualidade impossível. Torna-se cada vez mais necessário sistematizar a pesquisa, através da aplicação de estratégias de pesquisa, seleção, e análise da informação—e do conhecimento de fontes de qualidade. Competências que adquiri e exercitei durante o estágio que me serão muito úteis no futuro.

Os CIM continuam a disseminação de informação. Acompanhando a evolução dos tempos, o futuro destes serviços poderá passar pela gestão da grande oferta de informação existente e pela aposta na disseminação de informação ativa, nomeadamente através do reforço da função docente.

Ana Sofia Pereira Gomes

### **III Monografia: Ensaio alternativo ao uso de animais, imposições legais e abordagens à luz do novo paradigma da Toxicologia preditiva**

Monografia intitulada “Ensaio alternativo ao uso de animais: imposições legais e abordagens à luz do novo paradigma da Toxicologia preditiva” referente à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Professor Doutor Bruno Miguel Rodrigues das Neves apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

### **III Monografia: Ensaio alternativo ao uso de animais, imposições legais e abordagens à luz do novo paradigma da Toxicologia preditiva**

#### **Resumo**

A área da Toxicologia, nomeadamente o seu campo associado à avaliação da segurança de produtos para uso humano, tem sofrido fortes alterações nos últimos anos. A utilização continuada de elevado número de animais, o custo elevado associado a processos morosos e a fiabilidade controversa de algumas extrapolações estão na base das pressões económicas, políticas e sociais que fomentaram essas alterações.

Neste contexto, a toxicologia preditiva propõe uma abordagem mecanística como solução. Apresenta uma nova abordagem que aplica os avanços em disciplinas como a biologia molecular, genómica, proteómica, engenharia de tecidos, e bioinformática no desenvolvimento de novos métodos que suprimam ou reduzam o número de animais usados. Como exemplo, abordarei ensaios alternativos validados para a avaliação da corrosão e da irritação cutânea.

#### **Palavras-Chave**

Toxicologia Preditiva; Ensaio *in vitro*, *in chemico* e *in silico*, *Adverse Outcome Pathways*.

#### **Abstract**

The field of toxicology, namely the safety assessment of human use products, has suffered significant changes in the last few years. The continuous and intensive use of animals, the high cost associated with the time needed to generate data and questionable relevance of some extrapolations are in the basis of the economic, political and social pressures that led to those changes.

With this in mind, predictive toxicology envisions a mechanistic approach as a solution. It is concerned with the development of a new non-animal testing approach that builds on recent advances on molecular sciences, genomics, proteomics, tissue engineering and bioinformatics and computational. As an example, I will address validated alternative methods for the assessment of skin corrosion and irritation.

#### **Keywords**

Predictive Toxicology; *in vitro*, *in chemico* and *in silico* Tests; *Adverse Outcome Pathways*.

## I | Introdução: Breve perspectiva histórica do papel da toxicologia na saúde pública

A toxicologia é a ciência que estuda os efeitos adversos de substâncias químicas sobre os organismos vivos e avalia a probabilidade da sua ocorrência.<sup>21</sup> Como disciplina distinta e independente é relativamente recente, contudo a aplicação de conhecimentos de toxicologia está presente desde o aparecimento do Homem.

O Homem primitivo dependia da caça e da coleta e, abundando as substâncias tóxicas nos reinos vegetal e dos fungos, teve necessidade de distinguir o venenoso do comestível para assegurar a sua sobrevivência. Estes conhecimentos terão sido adquiridos através da observação dos hábitos alimentares dos herbívoros e de um processo de tentativa e erro. Não tardou até que estas substâncias fossem incorporadas em flechas para facilitar a caça e, posteriormente, utilizadas para eliminar inimigos de forma discreta.<sup>22</sup>

Na literatura do Antigo Egipto e da Grécia Clássica encontram-se numerosas referências ao estudo e à utilização de venenos, das quais se destacam, pela sua fama, o extenso “Papiro de Ebers” (aproximadamente 1500 a.C.), onde são mencionadas centenas de receitas com tóxicos conhecidos, os escritos de Hipócrates (460–370 aC) sobre o tratamento de vítimas de envenenamento e a execução de Sócrates (470–399 aC) por ingestão de cicuta (*Conium maculatum*), descrita por Platão.<sup>23;24;25</sup>

O homicídio por envenenamento adquiriu tamanha popularidade em alguns períodos da história que levou à necessidade de criação de legislação específica para o combater. A mais antiga conhecida, a *Lex Cornelia*, foi elaborada durante o reinado do ditador romano Sulla (138-78 aC) e punia severamente os envenenadores. Mais tarde, nos finais da Idade Média e durante o Renascimento, um novo flagelo atingiu França e Itália. Estes crimes eram predominantemente motivados por objetivos políticos, financeiros, ou divergências conjugais. Em 1662, através de um novo esforço legislativo, Luís XIV (1638–1715), rei de França, proibiu a venda de venenos a pessoas não conhecidas pelo boticário e ordenou o registo de todas as vendas. Em 1679 instituiu *la Chambre Ardente*, um tribunal exclusivamente dedicado à investigação e julgamento de casos de envenenamento. Os testemunhos de terceiros e a extração de confissões mediante tortura levaram à condenação de centenas de indivíduos.<sup>24;25</sup>

Só no século XIX o desenvolvimento de métodos analíticos químicos permitiu provar a causa de morte, desencorajando este tipo de crime. Os toxicologistas começaram então a participar nos julgamentos de casos de envenenamento como peritos. Em 1839, Orfila (1787

–1853) extraiu arsénio dos órgãos de um cadáver pela primeira vez. Até à data só o conteúdo gastrointestinal era testado para a presença de tóxicos. Orfila descobriu que, após absorção, as substâncias tóxicas ingeridas se acumulam em tecidos característicos de cada uma. Fez numerosas experiências em animais variando as doses administradas e a via de administração, testou vários antídotos e tratamentos e compilou as suas descobertas em dois volumes intitulados “*Traité des Poisons*”.<sup>23;25;26</sup> A relação dose-resposta tinha já sido explorada, dois séculos antes, por Paracelso (1493-1541). Este cientista suíço, célebre por enunciar o conceito basilar da toxicologia referido acima, já teorizava que cada agente tóxico exercesse maior efeito sobre um órgão alvo específico. Defendia ainda o estudo das propriedades das diferentes substâncias químicas, através da experimentação em animais, salientando sempre a importância da dose.<sup>23;25;27</sup>

No século XX, o desenvolvimento da indústria química permitiu a descoberta e produção de novos produtos farmacêuticos, petroquímicos e agroquímicos.<sup>21; 25</sup> Contudo, a sua introdução maciça num mercado ainda pouco regulado revelou-se catastrófica em várias ocasiões. A comercialização do “Elixir of Sulfanilamide”, solução de sulfanilamida, água e dietilenoglicol, nos Estados Unidos da América em 1937 causou a morte de mais de 73 indivíduos, maioritariamente crianças, e o consumo de talidomida durante a gravidez resultou no nascimento de bebés com alterações morfológicas, por toda a Europa, Austrália e Canadá nas décadas de 50 e 60.<sup>28;29</sup> Em 1962, Rachel Carson publicou o *best-seller* “*The Silent Spring*”, onde documentou o impacto da utilização intensiva indiscriminada de fertilizantes e pesticidas, despoletando sinais de alarme sobre a sua toxicidade para a saúde pública e ambiental e despertando uma preocupação crescente quanto à inevitável presença dos seus resíduos nos alimentos. O livro e a cobertura mediática dos incidentes descritos acima tiveram um grande impacto na promoção de políticas ambientais e de proteção da saúde do consumidor e na implementação das atuais estratégias de avaliação de riscos toxicológicos.<sup>21;25</sup>

No passado, a toxicologia dedicou-se ao estudo das manifestações agudas e imediatas da exposição a agentes tóxicos, com especial ênfase na morte. A progressão do conhecimento contribuiu para uma mudança do foco da disciplina que valoriza agora a qualidade de vida. A existência de consequências inesperadas por exposição prolongada a pequenas doses destes agentes foi reconhecida, bem como a importância da investigação das mesmas na estruturação de medidas eficazes no seu combate.<sup>25</sup>

## 2 | Novo paradigma da toxicologia para o século XXI: Imposições éticas e legais

A consciencialização da necessidade de proteção da saúde pública e ambiental levou à implementação de estratégias de avaliação de riscos toxicológicos. O sistema adotado baseia-se, principalmente, na utilização de animais, normalmente mamíferos,<sup>28;30</sup> para determinar a dose mais alta à qual não há efeitos adversos observáveis.<sup>31</sup> Ao longo das últimas décadas, acompanhou a crescente preocupação com uma maior variedade de efeitos adversos através da alteração e adição de novos ensaios em animais. Observando, por exemplo, a descendência de mães expostas a um determinado agente, para avaliar o potencial teratogénico dessa substância.<sup>28</sup>

Esta evolução contribuiu para o estabelecimento de um processo complexo, moroso e extremamente oneroso. Outras limitações do sistema tradicional incluem a fiabilidade controversa das extrapolações de doses altas para doses baixas e de animais para humanos. Durante os testes, o animal é exposto ao agente a ser testado em doses bastante mais altas do que aquelas a que os humanos estarão expostos, posteriormente, identificam-se e avaliam-se os sinais observáveis de efeitos adversos.<sup>28;31</sup> Contudo, estes sinais podem resultar de uma interação biológica insuficiente para perturbar a homeostasia celular,<sup>28</sup> ou de processos metabólicos desprezáveis ou mesmo inexistentes a doses baixas. A relação dose-resposta torna-se difícil de estabelecer. Por outro lado, um efeito adverso evidente pode mascarar outros mais subtis, mas não menos importantes, impedindo a sua deteção.<sup>28</sup> Sendo conhecidos vários exemplos de suscetibilidades diferentes entre espécies, surgem também algumas dúvidas sobre a relevância dos resultados obtidos.<sup>28;31</sup> A talidomida, por exemplo, não tem efeitos teratogénicos em ratos mas tem em humanos. Como os mecanismos de toxicidade envolvidos são descuidados, torna-se difícil compreender e prever as diferentes respostas observadas entre diferentes indivíduos e entre espécies. O mesmo acontece com a avaliação de co-exposições, devido ao elevado número de combinações possíveis.<sup>28</sup>

A utilização continuada de elevado número de animais levanta ainda questões éticas. O assunto é polémico e a oposição pública tem vindo a crescer.<sup>28;31</sup>

Na União Europeia (UE), têm sido investidos grandes esforços, por parte das entidades reguladoras e do setor académico, no sentido do desenvolvimento e implementação de métodos alternativos para avaliação da toxicidade que se enquadrem no princípio dos 3R's.<sup>28</sup> Do inglês *Replacement, Reduction e Refinement*, esta filosofia, enunciada por Russell e Burch em 1959 no seu livro “*The Principles of Humane Experimental Technique*”, visa a substituição de

testes baseados em animais por métodos alternativos e a redução do número e minimização do sofrimento dos animais utilizados.<sup>32</sup>

A utilização destes testes é fortemente incentivada em vários documentos legislativos europeus, nunca descurando a validade dos dados obtidos e consequente proteção da saúde pública.<sup>30</sup>

O regulamento número 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH) tem como objetivo assegurar a proteção da saúde humana e do ambiente e garantir a livre circulação das substâncias no mercado interno. Promove o desenvolvimento de métodos alternativos e a redução dos ensaios em animais vertebrados. Encoraja a utilização de métodos *in vitro*, de modelos de relações qualitativas ou quantitativas estrutura/atividade ((Q)SAR) e de dados relativos a substâncias estruturalmente relacionadas (agrupamento ou método comparativo). De modo a limitar a duplicação de ensaios prevê a partilha de informações entre os registantes.<sup>33</sup>

Os regulamentos do Parlamento Europeu e do Conselho número 1272/2008 relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, número 1107/2009 relativo à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado e número 528/2012 relativo à disponibilização no mercado e à utilização de produtos biocidas também indicam que só será permitida a realização de ensaios em animais, se não forem possíveis outras alternativas que proporcionem uma adequada fiabilidade e qualidade dos dados.<sup>30;34</sup>

Caso seja imprescindível recorrer a ensaios em vertebrados, estes deverão cumprir os requisitos estabelecidos na Diretiva 2010/63/EU do Parlamento Europeu e do Conselho respeitantes à proteção de animais de laboratório.<sup>30;33;34</sup>

Em 2009, o regulamento número 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho proibiu a colocação no mercado de produtos cosméticos cuja formulação final, ingredientes ou combinação de ingredientes tenham sido objeto de ensaios em animais, para cumprir os requisitos do regulamento. Os ensaios relativos à toxicidade por doses repetidas, à toxicidade reprodutiva e à toxicocinética foram proibidos em 2013.<sup>35</sup>

O regulamento número 440/2008 da Comissão, e subsequentes emendas, estabelece os métodos de ensaio a aplicar na produção de informações sobre as propriedades das substâncias, nos termos do Regulamento número 1907/2006 REACH.<sup>30;34;35;36</sup>

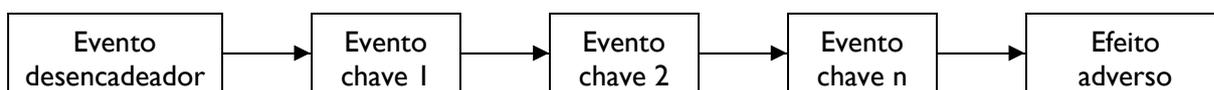
Os progressos alcançados em matéria de desenvolvimento, validação e aceitação legal de métodos alternativos que não utilizem animais vivos são revistos regularmente.<sup>33;35</sup> A sua validação compete ao laboratório de referência da União para a validação de métodos alternativos, o Centro Europeu de Validação de Métodos Alternativos (CEVMA).<sup>30</sup> A

possibilidade de recorrer a este tipo de métodos depende fortemente dos avanços científicos, para tal a UE dispõe de programas de investigação e desenvolvimento tecnológico.<sup>37</sup>

### 3 | Toxicologia preditiva: O conceito de *adverse outcome pathway*

A toxicologia preditiva propõe uma abordagem mecanística no desenvolvimento de métodos alternativos para avaliação da toxicidade, através da aplicação dos avanços em disciplinas científicas como a biologia molecular, genómica, proteómica, engenharia de tecidos, e bioinformática. Baseia-se no estudo e na compreensão dos mecanismos moleculares que, quando suficientemente perturbados resultam num efeito adverso.<sup>21;28;30;31;38;39</sup>

Existem vários termos que, de um modo geral, se referem ao mesmo conceito: *source-to-outcome pathway*, *toxicity pathway*, *mode of action* e *adverse outcome pathway* (AOP).<sup>30</sup> O conceito pressupõe a existência de um evento desencadeador, interação química inicial entre um agente e um alvo biológico, que origina uma cascata de sinalização, constituída por um conjunto de eventos chave (passos intermédios) que culmina na manifestação de um efeito adverso.<sup>30;38;40;41</sup> O efeito adverso pode ser crónico ou agudo, local ou sistémico e ocorrer a vários níveis, do celular ao populacional. Cada AOP contempla apenas um evento desencadeador e um efeito adverso. Contudo, pode envolver um número ilimitado de eventos chave.<sup>30; 8;40;42</sup> São representados através de diagramas de fluxo.<sup>41</sup> O mesmo agente tóxico pode ainda ativar mais do que um mecanismo e o mesmo evento desencadeador molecular ou evento chave estar envolvido em mais do que uma AOP.<sup>42</sup>



**Figura 1:** Representação esquemática de uma AOP

A elucidação da sequência de eventos ao longo destas cascatas e dos compartimentos biológicos em que ocorrem permite a identificação de biomarcadores de interesse no desenvolvimento de ensaios de *screening in vitro* ou *ex vivo* aplicáveis à avaliação de riscos toxicológicos.<sup>30;38;40;41</sup> Os protocolos desenvolvidos podem então ser adaptados e implementados como ensaios de alto rendimento (*high-throughput screening*) automatizados e com capacidade de testar rapidamente vários compostos a várias concentrações. Podem quantificar processos simples como a ligação a alvos biológicos ou respostas mais complexas e ter como alvo o evento desencadeador a nível molecular ou a relação entre dois eventos chave.<sup>28</sup>

Tais ensaios estão dependentes da utilização de células, idealmente de origem humana para melhor mimetizar a fisiologia humana.<sup>28;30;43</sup> As células estaminais pluripotentes induzidas

oferecem uma fonte de células muito promissora. Obtidas através da colheita de células adultas facilmente acessíveis, como por exemplo as constituintes do sangue, e manipulação genética *in vitro* é possível reprogramá-las para se tornarem pluripotentes. A partir daí podem ser diferenciadas, originando células características do tecido desejado como por exemplo cardiomiócitos ou hepatócitos. A sua capacidade de auto-renovação é bastante atrativa.<sup>42;43;44</sup> A possibilidade de extração de células de indivíduos com variados fenótipos, com diferentes suscetibilidades, permite ainda estudar efeitos adversos em populações alvo específicas.<sup>42;43</sup>

Os avanços recentes na engenharia de tecidos permitem criar vários tipos de tecidos artificiais, recorrendo, ou não, a células estaminais pluripotentes induzidas.<sup>42</sup> As culturas de células mais simples permitiram estabelecer os fundamentos da biologia celular e molecular, contudo, modelos mais recentes, a três dimensões, prometem uma maior aproximação à organização tridimensional e às interações complexas verificadas entre diferentes tipos de células de um dado tecido ou órgão. Permitem observar a proliferação e diferenciação celular, a expressão génica e o metabolismo celular. Quanto mais complexo o sistema mais se aproxima da realidade, porém a manipulação torna-se mais difícil e os custos mais elevados.<sup>42;44</sup>

Existem exemplos bem-sucedidos de vários tecidos. Modelos de epiderme humana reconstruída foram já incorporados em ensaios alternativos validados para avaliar efeitos da exposição cutânea a substâncias exógenas.<sup>44</sup>

A integração destes modelos celulares em *microchips* permite a simulação da dinâmica encontrada no organismo humano. O *organ-on-a-chip* é constituído por câmaras, preenchidas por células dispostas de forma a reproduzir a fisiologia de um dado tecido ou órgão. As células podem ser continuamente irrigadas de modo a mimetizar a perfusão vascular do organismo. Condições do meio envolvente como contração e distensão da musculatura respiratória responsáveis pelo influxo e efluxo de ar, no caso dos pulmões ou movimentos peristálticos, no trato gastrointestinal podem ser mimetizadas. Permitem ainda a análise em tempo real de respostas bioquímicas, genéticas e do metabolismo celular a xenobióticos. A sua aplicação a estudos toxicológicos, na identificação de biomarcadores ou a nível mecanístico revela grande potencial. Contudo, a sua complexidade dificulta a sua aplicação efetiva em larga escala.<sup>42;45</sup>

A especificidade das interações químicas, durante o evento desencadeador ou entre eventos chave, permite ainda estabelecer relações estrutura-atividade e agrupar substâncias que tenham demonstrado atividades biológicas semelhantes. A informação reunida pode

então ser organizada e utilizada, através de modelos computacionais preditivos, *in silico*, para prever se um dado composto teste ou os seus metabolitos despoletarão uma AOP, facilitando a prevenção de efeitos adversos.<sup>38;40;41</sup>

Os testes preditivos assim desenvolvidos podem apresentar-se como totais substitutos das metodologias tradicionais ou ser integrados em abordagens constituídas por uma combinação de vários testes alternativos.<sup>38</sup>

A comparação dos resultados obtidos por estes testes com os obtidos em ensaios com animais permite identificar possíveis imperfeições. Idealmente os resultados dos métodos alternativos seriam comparados com dados *in vivo* relevantes para a fisiologia e a exposição humana. Todavia, por questões éticas, tais dados são extremamente raros.<sup>28;31;39</sup>

De modo a diminuir a duplicação de esforços e poupar recursos, acelerando o progresso, a OCDE coordenou as iniciativas internacionais, estabelecendo um ponto de acesso comum às AOP conhecidas, a AOP Knowledge Base (AOP-KB) (<http://aopkb.org/>).<sup>30;40;41;42</sup> A base de dados é constituída pelas descrições de AOP desenvolvidas e voluntariamente submetidas por organizações dos vários países membros e duplamente revistas e validadas pelo *Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics* da OCDE e por peritos externos.<sup>40;41</sup>

Uma limitação frequentemente apontada à utilização de AOP é a sua excessiva simplicidade, pouco fiel à complexidade presente no nosso organismo onde frequentemente ocorrem interações entre vários mecanismos.<sup>38</sup> Esta simplicidade é necessária para facilitar a sua elucidação, gestão e integração em ensaios de alto rendimento.<sup>42</sup> Contudo, a reunião de informação relevante a várias AOP possibilitará a localização de pontos de convergência em AOP independentes e formação de redes permitindo manter uma visão geral do cenário toxicológico no momento da avaliação de um composto e robustecer a abordagem.<sup>40;41</sup>

## 4 | Ensaios alternativos validados pelo CEVMA: o exemplo da avaliação da irritação e da corrosão cutânea

A título de exemplo abordarei alguns ensaios alternativos já validados pelo CEVMA. Debruçar-me-ei sobre a avaliação da irritação e da corrosão cutânea por ser uma área onde já são visíveis bastantes avanços e pela sua pertinência para as proibições legislativas já em vigor.

Como interface entre o organismo e o ambiente, a pele está exposta a uma vasta gama de substâncias químicas, por exposição não intencional profissional e durante a utilização de bens de consumo, como produtos de limpeza, ou intencionalmente através da aplicação de produtos de higiene pessoal e cosméticos.<sup>30;46</sup> Exposições pontuais ou repetidas podem provocar efeitos adversos no tecido celular.<sup>30</sup>

Nos países industrializados a dermatite de contato por irritantes, a manifestação clínica da irritação cutânea, é a segunda doença profissional mais comum, seguida pela dermatite de contato alérgica, manifestação da sensibilização.<sup>30</sup> Assim, a caracterização destas substâncias adquire grande importância na manutenção da segurança e saúde no trabalho, bem como na proteção do consumidor.<sup>30;46</sup>

A irritação e a corrosão cutâneas ocorrem por mecanismos semelhantes, sendo distinguidas pela severidade e pela reversibilidade das manifestações.<sup>30;39;46</sup>

Do contato da pele com substâncias irritantes, resulta um processo inflamatório, ativado pelo sistema imune inato, reversível e caracterizado pelos sinais clínicos clássicos: calor, rubor, edema e dor na área afetada.<sup>30;39;47</sup> A irritação pode resultar de exposições repetidas da mesma área ou pontuais.<sup>30;47</sup>

Por outro lado, a corrosão da pele caracteriza-se por lesão irreversível da epiderme e derme que resultam em necrose, são observáveis úlceras, escaras e hemorragias.<sup>30;39;46</sup> Mais tarde, a proliferação das células em redor permite a regeneração da área que poderá apresentar despigmentação, alopecia e cicatrizes.<sup>30;46</sup>

De acordo com os critérios de harmonização da OCDE, a legislação europeia prevê a classificação de substâncias em corrosivas (categoria 1) e irritantes (categoria 2). Na categoria de corrosão, existem três subcategorias: IA, IB e IC. A distinção é feita com base na duração da exposição necessária para provocar corrosão. A categoria 3 (moderadamente irritantes), opcional, não está implementada na UE.<sup>30;34</sup>

**Tabela 3:** Critérios de classificação de substâncias quanto ao potencial de corrosão e de irritação<sup>30;34</sup>

<b>Categoria</b>	<b>Subcategoria</b>	
Categoria 1	IA	Corrosivo
	IB	
	IC	
Categoria 2	--	Irritante
Categoria 3	--	Não implementado na UE

O mecanismo responsável pela irritação cutânea, embora inicialmente tenha sido visto como um processo simples, é hoje considerado um processo biológico complexo não completamente elucidado.<sup>30</sup>

Está a ser desenvolvida uma AOP constituída pelos seguintes eventos chave: penetração na pele; metabolismo; interação com alvos moleculares e consequente dano tecidual; libertação de mediadores da resposta inflamatória e ativação do sistema imunitário e inflamação cutânea.<sup>30</sup>

- **Penetração na pele:**

De modo a desencadear efeitos adversos, o xenobiótico, precisa de penetrar na pele. Características como as propriedades físico-químicas (por exemplo massa molecular, lipossolubilidade e carga) da molécula e a integridade da pele podem influenciar a penetração. Muitas substâncias irritantes têm a capacidade de perturbar a função barreira da pele, facilitando a sua entrada.<sup>30;39</sup>

- **Metabolismo:**

Após penetração na pele, o xenobiótico é sujeito a metabolização por parte das enzimas presentes na epiderme. Este processo tem como função proporcionar proteção adicional, facilitando a eliminação da substância exógena. Contudo, por vezes o metabolito resultante é mais reativo.<sup>30;39</sup>

- **Interação com alvos moleculares e consequente dano tecidual:**

A ligação do xenobiótico a proteínas da matriz extracelular ou da membrana plasmática pode afetar a viabilidade das células através da indução de alterações, por exemplo, estruturais. Pode também envolver outros mecanismos como hidrólise dos lípidos presentes na membrana ou indução de *stress* oxidativo.<sup>30</sup>

- **Libertação de mediadores da resposta inflamatória:**

Como em qualquer tecido humano, o dano tecidual desencadeia uma resposta inflamatória. Na inflamação cutânea, citocinas pró-inflamatórias como interleucinas (IL) I e

IL-8, quimiocinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) são segregadas e libertadas do conteúdo citoplasmático das células destruídas.<sup>30</sup>

- **Ativação do sistema imunitário e inflamação cutânea:**

Estes mediadores aumentam a permeabilidade e o diâmetro capilar, promovendo o recrutamento de células do sistema imunitário e causando as manifestações clássicas de uma resposta inflamatória: calor, rubor e edema. A ativação de terminações nervosas é responsável pelas sensações de prurido, ardor e dormência.<sup>30;47</sup>

A corrosão cutânea envolve essencialmente a destruição do tecido cutâneo pela substância corrosiva.<sup>30</sup>

O método de avaliação tradicional de ambos os efeitos é o Teste de Draize. O ensaio baseia-se na aplicação da substância teste numa área da pele de um coelho albino, previamente depilada, análise periódica e classificação de zero a quatro quanto à presença de eritema e edema. A irreversibilidade e as manifestações clínicas específicas identificam substâncias corrosivas. Para além das questões éticas, este método apresenta outras desvantagens como a subjetividade da inspeção visual e a inaptidão para a avaliação de algumas substâncias coradas.<sup>30</sup>

**Tabela 4:** Ensaios alternativos para avaliar a irritação e a corrosão cutânea validados<sup>46;47</sup>

<b>Ensaios alternativos para avaliar a irritação cutânea validados</b>		
<b>Ensaios em modelos de epiderme humana:</b> Episkin™, Epiderm™, SkinEthic™	OCDE TG 439	Ensaios <i>in vitro</i> , baseiam-se na capacidade dos agentes irritantes provocarem dano tecidual e avalia a perda de viabilidade celular consequente
<b>Ensaios alternativos para avaliar a corrosão cutânea validados</b>		
<b>Ensaio da resistência eléctrica transcutânea</b>	OCDE TG 430	Ensaio <i>ex vivo</i> avalia a perda da função barreira e consequente perda de resistência
<b>Ensaios em modelos de epiderme humana:</b> Episkin™, Epiderm™, SkinEthic™, EpiCS® (EST-1000)	OCDE TG 431	Ensaios <i>in vitro</i> , baseiam-se na capacidade dos agentes corrosivos provocarem dano tecidual e avalia a perda de viabilidade celular consequente
<b>CORROSITEX®</b>	OCDE TG 435	Ensaio <i>in chemico</i> mede a capacidade de uma certa substância química destruir a barreira cutânea, atravessando-a

Existem já vários ensaios alternativos validados pelo CEVMA para a avaliação da irritação e da corrosão cutânea.<sup>30;36;46;47</sup> Integrando a secção B.4 do regulamento número 440/2008 da Comissão.<sup>36</sup> Na tabela 4 fazem-se acompanhar de uma breve descrição e respetivas normas de procedimento para testes da OCDE (*Test Guideline*).

Os três primeiros métodos listados só categorizam as substâncias em irritantes (categoria 2) e não irritantes<sup>30</sup> Os últimos seis estão aprovados para distinguir substâncias corrosivas de substâncias não corrosivas. Na UE só o ensaio SkinEthic™ é capaz de categorizar substâncias em corrosivas de categoria IA, uma combinação das categorias IB e IC ou não corrosivas.<sup>30;46</sup>

O ensaio da resistência elétrica transcutânea avalia a perda de resistência resultante da perda da integridade da camada córnea e consequente perda da função barreira. A substância teste é aplicada em discos cutâneos.<sup>30;36</sup> Permite substituir o teste tradicional *in vivo*. Ainda assim, é um ensaio *ex vivo*, recorrendo a pele de ratos sacrificados para o efeito.<sup>46</sup>

O ensaio Corrositex mede a capacidade de uma certa substância química destruir a barreira cutânea.<sup>30</sup> Para tal, são utilizados frascos de vidro preenchidos por um sistema de deteção químico líquido, constituído por indicadores de pH, cobertos por uma barreira proteica artificial e a sua membrana de suporte permeável. A substância teste é aplicada sobre a barreira de colagénio. A destruição da última é evidenciada pela mudança de cor gerada pela reação com o líquido subjacente. O intervalo de tempo entre a aplicação da substância corrosiva e a reação química é medido e usado para classificar a substância.<sup>30;48</sup> Substâncias não corrosivas aplicadas não serão capazes de atravessar a barreira, não entrarão em contato com o sistema de deteção e não gerarão mudança de cor.<sup>48</sup>

Antes de iniciar o procedimento é necessário testar a compatibilidade da substância química com o método.<sup>48</sup> A incompatibilidade com várias substâncias, como por exemplo preparações aquosas com valores de pH compreendidos entre 4,5 e 8, é uma limitação do teste.<sup>30;48</sup>

O ensaio permite diferenciar substâncias corrosivas das categorias IA, IB e IC.<sup>30;48</sup> Embora tenha sido validado pelo CEVMA não foi ainda incorporado na legislação europeia.<sup>46</sup>

A maioria dos seis métodos validados para avaliação da corrosão e todos os validados para avaliação da irritação recorrem à utilização de epiderme humana reconstruída.<sup>30;46</sup> Este modelo tridimensional altamente diferenciado é constituído por queratinócitos de epiderme humana não transformados, cultivados de modo a formarem várias camadas. Similarmente ao observado *in vivo* é composta por camadas basal, espinhosa, granulosa e córnea.<sup>30;36;46;47</sup> A estrutura lipídica intercelular é também idêntica. Todavia carece de vascularização e inervação, não permitindo reproduzir as manifestações clínicas clássicas observadas no teste

tradicional, edema e eritema. Contudo, a semelhança entre o tecido artificial e o humano permite obter resultados mais pertinentes do que o teste animal.<sup>30</sup>

Atualmente estão disponíveis três modelos para a avaliação da irritação: Episkin™, Epiderm™, SkinEthic™ e quatro para a corrosão cutânea: Episkin™, Epiderm™, SkinEthic™ EpiCS® (EST-1000).<sup>30;36;46;47</sup>

Os testes baseiam-se na capacidade dos agentes irritantes e corrosivos, aplicados localmente no modelo cutâneo, de provocar dano tecidual.<sup>30;36</sup> A viabilidade celular é medida através da avaliação da capacidade redutora da célula recorrendo ao ensaio da redução celular de MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] (amarelo) a cristais de *formazan* (azuis), pelas enzimas desidrogenases das células viáveis. Os cristais de *formazan* obtidos são extraídos do tecido e quantificados por espectrofotometria. A análise de substâncias que absorvam luz na mesma região de comprimento de onda que o *formazan*, 570 nanómetros, requer o ajuste dos controlos.<sup>36</sup>

Na avaliação da irritação cutânea, para além do evento inicial da resposta inflamatória, o dano tecidual, é também possível avaliar a libertação de IL-1 $\alpha$  como parâmetro complementar.<sup>30;47</sup>

## 5 | Considerações finais e desafios para um futuro próximo

A toxicologia moderna encontra-se sob crescente pressão para satisfazer várias exigências como:

- Testar elevado número de substâncias químicas já existentes, bem como as que vão sendo introduzidas no mercado a grande velocidade;
- Avaliar todos os tipos de efeitos adversos potenciais, tópicos, sistêmicos, agudos, de dose repetida, de carcinogenicidade, de genotoxicidade, consequentes de todas as vias de exposição, oral, cutânea, inalatória, entre outras;
- Fornecer informação sobre efeitos adversos potenciais em membros mais vulneráveis da população e em todas as fases da vida;
- Desenvolver uma abordagem com uma base científica mais robusta, pertinente para a exposição humana;
- Evitar a utilização de animais sempre que possível e minimizar o sofrimento dos que forem indispensáveis;
- Reduzir os custos monetários e a duração dos ensaios realizados, permitindo a tomada de decisões mais céleres por parte das entidades reguladoras.<sup>28</sup>

A toxicologia preditiva oferece uma solução, propondo uma abordagem mecanística, através da aplicação do conceito de AOP, no estudo dos efeitos adversos e no desenvolvimento de novos métodos, que não se cinjam a duplicar os testes em animais já existentes.<sup>31</sup>

Apresenta-se como uma alternativa ao sistema tradicional, baseada em ensaios fiáveis, reproduzíveis, rápidos, economicamente viáveis e livres da utilização de animais.<sup>28;31</sup> Envolve a aplicação de linhas celulares, ensaios de *screening* de alto rendimento e métodos computacionais na investigação e na identificação de mecanismos moleculares biológicos que, quando suficientemente perturbados resultam em efeitos adversos.<sup>28;31</sup> As estratégias de gestão de risco focam-se então em evitar estas perturbações.<sup>31</sup>

Apesar das limitações associadas aos ensaios em animais, como questões éticas, processo complexo, moroso, dispendioso e fiabilidade controversa das extrapolações,<sup>28</sup> o sistema tradicional permitiu, até agora, grande proteção da saúde humana. A utilização de animais como modelo permitiu alcançar os primeiros avanços científicos nas áreas da anatomia, da fisiologia e da toxicologia e prever efeitos adversos resultantes de mecanismos de toxicidade complexos, ainda não inteiramente compreendidos.<sup>31;32;44</sup>

Embora se encontrem já em vigor métodos alternativos eficazes para a avaliação de efeitos adversos mais simples, como a corrosão e irritação cutânea, o mesmo não acontece para efeitos dependentes de mecanismos mais complexos como por exemplo a sensibilização respiratória.<sup>40</sup> Reivindicar a completa abolição dos ensaios em animais é ignorar o facto de alguns destes testes serem, de momento, a única fonte de informação válida e fiável para avaliar a segurança de determinada substância.<sup>31</sup>

Os ensaios abordados no ponto 4 foram aprovados como substitutos do método animal tradicional. Contudo, por vezes, os estudos *in vitro*, *in silico* ou mesmo os *in vivo*, não conseguem mimetizar individualmente a complexa fisiologia humana. A organização sistemática dos dados obtidos por um conjunto destes testes, adotados como ferramentas complementares, permite otimizar a avaliação da toxicidade, constituindo as chamadas *Integrated Testing Strategies* ou *Integrated Assessment and Testing Approaches*.<sup>38</sup>

Ensaio mais rudimentares que forneçam informações menos completas podem ainda ter grande utilidade no estabelecimento de estratégias de priorização das substâncias a testar. Em fases mais precoces, permitem prever potenciais efeitos indesejados em produtos em desenvolvimento, como fármacos inovadores, permitindo efetuar ajustes atempadamente, reduzindo assim os custos monetários e a utilização de animais em ensaios toxicológicos posteriores.<sup>28;31;38;42</sup>

Embora a substituição dos ensaios em animais por métodos alternativos se mantenha como objetivo principal, a diminuição do número de animais usados e a minimização da sua dor e desconforto, através de melhorias nas metodologias e do emprego de conhecimentos mecanísticos na racionalização dos recursos utilizados na avaliação de alguns tipos de efeitos adversos, constituem um compromisso realista a médio prazo.<sup>31</sup>

Tendo dificuldade em prever a ação de processos de reparação internos, como reparações genéticas, aspetos farmacocinéticos e metabólicos, como induções enzimáticas que causem a diminuição ou aumento da concentração sérica de dada substância tóxica, e interações entre diferentes mecanismos de toxicidade, a toxicologia preditiva pode nunca vir a substituir por completo os ensaios em animais.<sup>31;38</sup> A organização de AOP em redes pode compensar a sua simplicidade.<sup>40;41</sup> Como tal, torna-se necessário estabelecer primeiro as várias AOP com rigor.<sup>42</sup>

A toxicologia percorreu um grande caminho, evoluindo de atividade obscura, fundamentada na listagem de venenos e seus antídotos, objeto de estudo dos envenenadores, para se tornar numa ciência que envolve a interação entre cientistas dos ramos académico, industrial e das entidades reguladoras com o objetivo comum de proteger

a saúde humana. Também a colaboração entre as várias organizações e áreas científicas e integração dos avanços por elas alcançados será imprescindível ao melhoramento e desenvolvimento de novos métodos de avaliação de toxicidade que permitam satisfazer as exigências feitas à Toxicologia moderna, sem descurar o alto nível de proteção da saúde pública requerido.

## Bibliografia

1. FAGOR HEALTHCARE - **Products Archivos - Fagor Healthcare** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em:<http://www.fagorhealthcare.com/es/category/productos/>
2. LABORATÓRIOS AZEVEDOS, SA. - **Resumo das Características do Medicamento Dermofix 300mg óvulo** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em:[http://www.grupoazevedos.com/content/files/Dermofix\\_Ovulo\\_\(aprov\\_04-13\)\\_2.pdf](http://www.grupoazevedos.com/content/files/Dermofix_Ovulo_(aprov_04-13)_2.pdf)
3. ISDIN - **Isadin alfa barcilus Cápsulas vaginais** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em:<http://www.isdin.com/pt-PT/produto/isadin/capsulas-vaginais>
4. RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED - **Folheto Informativo Fullmarks Loção Anti-Piolhos e Anti-Lêndeadas** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em:<http://www.fullmarks.pt/>
5. OMEGA PHARMA - **Paranix** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em:<http://www.paranix.pt/>
6. ARKOPHARMA - **Folheto Informativo Cis-Control Expert Saquetas** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em:<http://www.arkopharma.pt/>
7. GRILLO, Felisa Repilado - Cistitis recorrentes: una consulta frecuente en la farmacia. **el farmacéutico**. Barcelona. ISSN 0042-4447. 551 (2017) 29–34.
8. SIMÕES, Sandra - Região Centro bate todos os recordes de turistas em Maio. **Diário de Aveiro**. 10. 663 (16 jul. 2017). p.2.
9. SPMS– SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, EPE - **Receita Sem Papel** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em:<http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>
10. MALONE, Patrick M. *et al.* (EDS.) - **Drug Information: A Guide for Pharmacists**. 5. ed. New York : McGraw-Hill Education, 2014. ISBN 978-0-07-180434-9.
11. SIMÓN, Aurora - **Manual de Procedimentos do CIM** (2017) Acessível no Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa, Portugal.
12. BEIRÃO, M.Margarida; SILVA, J.Aranda Da - Informação sobre medicamentos nos Hospitais. **Revista Portuguesa de Farmácia**. Lisboa. XXXIII:1 (1983) 61–63.
13. SIMÓN, Aurora - **Fontes de informação na Prática Clínica: Aula para a unidade curricular «Segurança do doente» do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz** (2012) Acessível no Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa, Portugal.

14. THOMPSON, Dennis F. - A Personal View of the History and Future Direction of Drug Information. **The Annals of Pharmacotherapy**. 40:2 (2006) p.307-308.
15. SIMÓN, Aurora - **Informação de Medicamentos/Centros de Informação de Medicamentos: Aula para a unidade curricular «Educação, Comunicação e Informação em Farmácia» do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa** (2016) Acessível no Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa, Portugal.
16. Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro. [Em linha]. Diário da República: I.ª série, N.º 173 Disponível em: [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
17. **Universidade de Coimbra- Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra - Formação** - [Em linha] [Consult. 28 mar. 2017]. Disponível em: <http://www.uc.pt/bcsuc/formacao>
18. Decreto-Lei n.º 46/2012 de 24 de fevereiro do Ministério da Saúde. [Em linha]. Diário da República: I.ª série, N.º 40 Disponível em: [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
19. **Infarmed - Funcionalidades do novo site** - [Em linha] [Consult. 30 mar. 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/>
20. **Ciência Aberta - MOOC** - [Em linha] [Consult. 3 abr. 2017]. Disponível em: <http://www.ciencia-aberta.pt/mooc>
21. GILBERT, Steven G. - **A Small Dose of Toxicology**. 2ª ed. Seattle : Healthy World Press, 2012. ISBN 978-0-9833378-3-6.
22. GUITART, Raimon - La toxicología en la historia (I): los inicios. **el farmacéutico**. Barcelona. ISSN 0042-4447. 288 (2002) 70–76.
23. GUITART, Raimon - La toxicología en la historia (III): la ciencia y los científicos. **el farmacéutico**. Barcelona. ISSN 0042-4447. 291 (2002) 116–122.
24. GUITART, Raimon - La toxicología en la historia (II): regalos envenenados. **el farmacéutico**. Barcelona. ISSN 0042-4447. 290 (2002) 115–120.
25. AGGRAWAL, Anil - History of Toxicology. Em BYARD, ROGER; PAYNE-JAMES, JASON (Eds.) - **Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine, Volume 4**. 2ª ed. San Diego : Elsevier Ltd., 2016. ISBN 978-0-128-00034-2. p. 588–601.
26. BERTOMEU-SÁNCHEZ, José Ramón - Popularizing Controversial Science: A Popular Treatise on Poisons by Mateu Orfila (1818). **Medical History**. 53:3 (2009) 351–378.
27. BORZELLECA, Joseph F. - Paracelsus: Herald of Modern Toxicology. **Toxicological Sciences**. 53:1 (2000) 2–4.
28. TAYLOR, Publisher et al. - Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews**

**Toxicity.** 13:0 (2010) 51–138.

29. GUITART, Raimon - La toxicología en la historia (IV): las catástrofes tóxicas. **el farmacéutico.** Barcelona. ISSN 0042-4447. 294 (2003) 84–88.

30. WORTH, A. *et al.* - **Alternative methods for regulatory toxicology – a state-of-the-art review.** Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2014. ISBN 9789279396519.

31. ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY - **Royal Society of Chemistry View on Predictive Toxicology** - [Em linha]. [Consult. 11 ago. 2017]. Disponível em:[http://www.rsc.org/images/predictive-toxicology-position-consultation\\_tcm18-223078.pdf](http://www.rsc.org/images/predictive-toxicology-position-consultation_tcm18-223078.pdf)

32. RUSSELL, William Moy Stratton; BURCH, Rex Leonard - **The Principles of Humane Experimental Technique** [Em linha]. London : Methuen, 1959 [Consult. 7 ago. 2017]. Disponível em:[http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane\\_exp/het-toc](http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc)

33. Regulamento (CE) n° 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de Dezembro de 2006 relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH). [Em linha]. Jornal Oficial da União Europeia L 396 [Consult. 2 ago. 2017]. Disponível em:<http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj>

34. Regulamento (CE) n° 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 2008 relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas. [Em linha][Consult. 2 ago. 2017]. Disponível em:<http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj>

35. Regulamento (CE) n° 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. [Em linha]. Jornal Oficial da União Europeia L 342 [Consult. 2 ago. 2017]. Disponível em:<http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>

36. Regulamento (CE) n° 440/2008 da Comissão de 30 de Maio de 2008 que estabelece métodos de ensaio nos termos do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias química. [Em linha][Consult. 2 ago. 2017]. Disponível em:<http://data.europa.eu/eli/reg/2008/440/oj>.

37. Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de Setembro de 2010 relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos. [Em linha]. Jornal Oficial da União Europeia L 276 [Consult. 2 ago. 2017]. Disponível em:<http://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>

38. VINKEN, Mathieu - The adverse outcome pathway concept: A pragmatic tool in toxicology. **Toxicology.** 312:2013) 158–165.

39. QUANTIN, P. *et al.* - Perspectives and strategies of alternative methods used in the

risk assessment of personal care products. **Annales Pharmaceutiques Françaises**. 73:6 (2015) 422–435.

40. DELRUE, Nathalie *et al.* - The Adverse Outcome Pathway Concept: A Basis for Developing Regulatory Decision-making Tools. **ATLA**. 44:5 (2016) 417–429.

41. WITTWEHR, Clemens *et al.* - How Adverse Outcome Pathways Can Aid the Development and Use of Computational Prediction Models for Regulatory Toxicology. **Toxicological Sciences**. 155:2 (2017) 326–336.

42. KNUDSEN, Thomas B. *et al.* - FutureTox II: In vitro data and in silico models for predictive toxicology. **Toxicological Sciences**. 143:2 (2015) 256–267.

43. ANSON, Blake D.; KOLAJA, Kyle; KAMP, Timothy J. - Opportunities for Human iPS Cells in Predictive Toxicology. **Clinical pharmacology and therapeutics**. 89:5 (2011) 754–758.

44. ZHANG, Luoping *et al.* - Emerging approaches in predictive toxicology. **Environmental and Molecular Mutagenesis**. 55:9 (2014) 679–688.

45. BHATIA, Sangeeta N.; INGBER, Donald E. - Microfluidic organs-on-chips. **Nature Biotechnology**. 32:8 (2014) 760–772.

46. EUROPEAN REFERENCE LABORATORY FOR ALTERNATIVES TO ANIMAL TESTING - **Skin Corrosion - EURL ECVAM** [Em linha]. Ispra : EURL ECVAM, 2017, atual. 2017. [Consult. 11 ago. 2017]. Disponível em:<https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/validation-regulatory-acceptance/topical-toxicity/skin-corrosion>

47. EUROPEAN REFERENCE LABORATORY FOR ALTERNATIVES TO ANIMAL TESTING - **Skin Irritation - EURL ECVAM** [Em linha]. Ispra : EURL ECVAM, 2017, atual. 2017. [Consult. 11 ago. 2017]. Disponível em:<https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/validation-regulatory-acceptance/topical-toxicity/skin-irritation>

48. OECD - **Test No. 435: In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion**. Paris : OECD Publishing, 2015. ISBN 9789264242791.

Com o aumento do consumo e dos períodos de tratamento, alguns efeitos adversos têm sido associados ao tratamento com inibidores da bomba de prótons.

## Inibidores da Bomba de Prótons Aspetos de Segurança

DATA 2017-04-07 AUTOR Ana Sofia Gomes, Finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas; Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

Factores como a aparente ausência de reações adversas graves, a elevada facilidade de obtenção, estando várias formulações disponíveis como medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM), e o baixo custo contribuíram para o aumento do consumo de inibidores da bomba de prótons (IBP).<sup>1,2</sup>

Dentro deste grupo terapêutico, o omeprazol e o pantoprazol são os dois princípios activos mais consumidos, encontrando-se ambos entre os 10 medicamentos mais vendidos numa análise do mercado de 2016 realizada pelo Infarmed.<sup>3</sup>

Os IBP inibem a secreção de ácido pelas células parietais do estômago, por inibição irreversível da enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase responsável pelo transporte activo de prótons até ao lúmen gastrointestinal.<sup>1,4</sup> São recomendados no tratamento e profilaxia de úlceras, bem como no tratamento de outras doenças associadas a hipersecreção ácida, como esofagite de refluxo, síndrome de Zollinger-Ellison e erradicação de *Helicobacter pylori*.<sup>4</sup>

A utilização dos IBP, após prescrição ou em automedicação, acontece muitas vezes sem que para tal exista indicação clara, na ausência de sintomas associados a hipersecreção gástrica, sendo a mais comum a prevenção de danos gastrointestinais em utentes com muito pouco ou nenhum risco.<sup>1</sup>

Com o aumento do consumo e os longos períodos de tratamento, alguns efeitos adversos têm sido associados aos efeitos prolongados da supressão ácida, entre os quais a hipocloridria, que pode contribuir para deficiências na absorção ou facilitar infeções.<sup>1,5,6</sup> Estes efeitos são enumerados abaixo. É importante notar que, sendo a maioria dos dados proveniente de estudos observacionais, não permitem estabelecer relação causal.<sup>6,7</sup>

### Infeções

A acidez gástrica funciona como barreira fisiológica, protegendo contra a colonização do trato gastrointestinal por microrganismos ingeridos.<sup>1,2,5,6</sup> A sua inibição facilita a proliferação de microrganismos, tendo sido associada ao aumento do risco de infeção por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *C. difficile*.<sup>1,2,4-6</sup> Outros modificadores da secreção gástrica, como os antagonistas

dos recetores H<sub>2</sub>, também foram associados a este efeito adverso em menor extensão.<sup>1,4,5</sup> Esta diferença apoia o mecanismo proposto, uma vez que, sendo os IBP os fármacos mais eficazes da sua classe, contribuem para um maior aumento do pH.<sup>1</sup>

A infeção por *Clostridium difficile* é a melhor documentada.<sup>1,2,4,5,8</sup> Em 2012, a FDA emitiu um alerta realçando que deve ser considerada a possibilidade de diagnóstico de diarreia associada a infeção por *C. difficile* em doentes com diarreia persistente que tomem IBP. Recomenda ainda a prescrição da menor dose e duração possíveis. Os IBP devem ser evitados em doentes com infeções recorrentes por *C. difficile* e administrados com cautela a doentes com maior risco de se contrair, como idosos e outros imunocomprometidos.<sup>9</sup> Foi referida uma relação entre o grau de supressão ácida e o risco de infeção por *C. difficile*.<sup>2</sup> Este risco aumenta com a toma concomitante de antibióticos.<sup>6</sup>

A inibição da acidez gástrica pode permitir que microrganismos patogénicos colonizem o trato gastrointestinal deslocando-se, posteriormente, para o trato respiratório por microaspiração.<sup>1,2,6</sup> Assim, é possível que aumente o risco de contrair pneumonia.<sup>1,2,5,6</sup> Têm sido publicados dados contraditórios que não permitem inferir uma relação causal.<sup>1,2,4-6,8</sup> O risco parece ser superior no início do tratamento.<sup>2,8</sup>

### Alterações na absorção

A hipocloridria tem sido associada à diminuição da absorção de vitamina B12, magnésio, cálcio, ferro e vitamina C.<sup>4-6</sup> Enquanto algumas deficiências se apresentam clinicamente insignificantes, sendo facilmente resolvidas após administração de suplementos, outras podem ter consequências mais preocupantes.<sup>4,5</sup>

A deficiência de vitamina B12 tem sido associada ao uso prolongado de modificadores da secreção gástrica, como os IBP e os antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>.<sup>1,5,10</sup> Crê-se que a diminuição de absorção se deverá ao efeito negativo da hipocloridria sob a

## Inibidores da Bomba de Protões

DATA 2017-04-07 AUTOR Ana Sofia Gomes, Finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas; Aurora Simón, Directora técnica do CIM

transformação do pepsinogéneo em pepsina. Após a refeição, a vitamina B12 tem de ser separada das proteínas ingeridas para que possa posteriormente ligar-se ao factor intrínseco e ser absorvida. A pepsina catalisa esta separação, mas só a pH baixo.<sup>1,6,10</sup>

Em 2013, um estudo de caso-controlo<sup>10</sup> encontrou uma associação entre o uso de inibidores da secreção gástrica durante dois anos ou mais e o diagnóstico de deficiência de vitamina B12. A magnitude da associação aumenta em doentes do sexo feminino ou a tomar maior dose diária e diminui com a idade ou após descontinuação do medicamento.

Contudo, nem todos os estudos efectuados encontraram diferenças significativas na absorção de vitamina B12 entre o grupo de utilizadores e o grupo controlo.<sup>1,6</sup>

A principal preocupação prende-se com uma das possíveis consequências desta deficiência, o **declínio cognitivo**.<sup>1,6,11,12</sup> A vitamina B12 desempenha um papel importante na síntese da mielina, o que poderá explicar esta associação.<sup>1</sup> Outros estudos sugerem que os IBP contribuem para o aumento do risco de demência através de outro mecanismo. Em estudos pré-clínicos foi observado um aumento dos níveis de  $\beta$ -amiloide no cérebro.<sup>11,12</sup>

Dois estudos de cortes recentes associaram a toma de IBP ao aumento do risco de desenvolvimento de demência, incluindo a doença de Alzheimer, em indivíduos de idade igual ou superior a 75 anos sem sinais de demência no início dos estudos.<sup>11,12</sup>

Não sendo ainda possível estabelecer uma relação causal clara entre a toma de IBP e o declínio cognitivo, tendo em conta o impacto deste na vida do doente, é recomendável precaução.<sup>10-12</sup>

Têm sido notificados casos de **hipomagnesiemia** grave em doentes tratados com IBP, tendo sido incluída a advertência nos resumos de características do medicamento (RCM) em 2012.<sup>13</sup> A maioria refere-se a utilizações durante períodos longos, geralmente mais de um ano, contudo, alguns casos ocorreram após três meses de utilização.<sup>1,2,8,13-15</sup> Embora o mecanismo pelo qual podem induzir hipomagnesiemia não esteja bem estabelecido, crê-se que o aumento do pH gástrico leva a uma diminuição do transporte activo e absorção de magnésio.<sup>1,2,4,13,15-18</sup>

Duas revisões sistemáticas<sup>15,16</sup> analisaram estudos onde, para além de hipomagnesiemia, foi documentada hipomagnesúria. Apontam ainda os antagonistas dos recetores H2 como tratamento alternativo, uma vez que não foi encontrada relação entre o seu uso e o desenvolvimento de hipomagnesiemia.

Recentemente, uma revisão sistemática com meta-análise refere dificuldade em determinar uma relação de associação forte entre o efeito adverso e a toma de IBP devido a grande heterogeneidade nos desenhos dos estudos disponíveis e seus resultados.<sup>17</sup>

A hipomagnesiemia pode ser assintomática, ou causar manifestações mais graves como fadiga, vómitos, tetania, convulsões, delírio, hipotensão, tonturas e arritmia ventricular.<sup>1,2,6,8,13,15</sup> Embora a administração isolada de suplementos possa não ser suficiente para corrigir o problema,<sup>4</sup> a

maioria dos doentes afetados melhorou após descontinuação do IBP e reposição dos níveis de magnésio.<sup>2,4,13,15,16,18</sup> Revisões sistemáticas e meta-análises relatam retorno dos sintomas após nova exposição a um IBP.<sup>6,15,16,18</sup>

Desde 2011, a FDA recomenda a quantificação e monitorização dos níveis de magnésio no sangue de doentes que iniciem tratamento prolongado ou que tomem IBP concomitantemente com outros medicamentos que possam induzir hipomagnesiemia (como diuréticos) ou cuja eficácia ou segurança sejam afectadas por esta deficiência (como a digoxina).<sup>14</sup>

### Fraturas

Estudos têm demonstrado um aumento moderado do risco de fratura da anca, punho ou coluna vertebral em idosos tratados com IBP.<sup>2,4,13,19</sup>

Em 2010, a FDA lançou um alerta e, em 2012, a advertência foi incluída nos RCM dos medicamentos deste grupo em Portugal. Ambos os reguladores relataram um aumento no risco quando utilizados em tratamentos com doses elevadas, durante períodos longos (superiores a um ano) ou quando existem concomitantemente outros fatores de risco.<sup>13,20</sup>

Em 2015, uma meta-análise<sup>21</sup> procurou rever os estudos disponíveis. Apesar da heterogeneidade entre estudos, encontrou um aumento moderado do risco de fraturas.

O mecanismo responsável pela associação permanece controverso. É possível que a hipocloridria contribua para a diminuição direta da absorção de cálcio ou vitamina D.<sup>2,4-6,13,19,21</sup> Outra possibilidade prende-se com o efeito da hipomagnesiemia na disfunção da glândula paratireóide e consequente desregulação dos níveis de cálcio.<sup>13,16,18,21</sup>

Especialmente em doentes em maior risco, é recomendado garantir uma ingestão adequada de vitamina D e cálcio.<sup>2,6,13,19</sup> No caso de ser necessário recorrer a suplementos de cálcio, deve ser indicado um constituído por citrato de cálcio, uma vez que a sua absorção não é influenciada pela acidez gástrica.<sup>6</sup>

### Doença renal

Existem estudos que associam o tratamento com IBP a insuficiência renal aguda e crónica.<sup>4,5,22,23</sup> O mecanismo responsável pela associação permanece desconhecido.<sup>5,6</sup> É possível que a deposição de IBP ou dos seus metabolitos resulte em nefrite intersticial aguda.<sup>6</sup> Esta é uma reacção de hipersensibilidade, independente da dose administrada e da duração do tratamento, que pode retornar ou ser exacerbada após nova exposição.<sup>5,8</sup> Geralmente é reversível após descontinuação do fármaco.<sup>23</sup> Contudo, nefrites intersticiais agudas recorrentes podem evoluir para insuficiência renal crónica.<sup>6,22,23</sup>

Um estudo de cortes populacional recente encontrou um aumento no risco de insuficiência renal aguda e nefrite intersticial aguda em doentes que iniciaram tratamento com IBP. Porém, uma das limitações apontadas é o facto de poucos doentes terem sido

## Inibidores da Bomba de Protões

DATA 2017-04-07 AUTOR Ana Sofia Gomes, Finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas;  
Aurora Simón, Directora técnica do CIM

readmitidos no hospital após nova exposição. Tendo em conta a natureza reversível destas reacções e a importância de identificar e descontinuar o agente etiológico para a sua resolução, alerta para o risco.<sup>23</sup>

Em 2016, outro estudo de coortes populacional encontrou maior risco de insuficiência renal aguda em doentes tratados com IBP quando comparados com ausência de tratamento e com a utilização de antagonistas dos recetores H2. Estes resultados foram replicados em duas coortes. Encontrou ainda associação com insuficiência renal crónica. O estudo sugere a existência de uma relação dose-resposta, o que pode invalidar o mecanismo proposto.<sup>22</sup> É recomendável a monitorização da função renal nos tratamentos a longo prazo, especialmente em indivíduos com outros factores de risco.<sup>6</sup>

### Precauções e outros aspetos de segurança

O clopidogrel é um pró-fármaco convertido na sua forma ativa pela enzima CYP2C19. Estudos revelam que alguns IBP inibem a ativação do clopidogrel, diminuindo a sua eficácia e aumentando o risco de ataque cardíaco e formação de coágulos. Em 2009 a advertência foi incluída no RCM e folheto informativo. Atualmente, por falta de evidência necessária ao alargamento a toda a classe, apenas se desaconselha a utilização concomitante de clopidogrel com omeprazol e esomeprazol.<sup>24</sup>

Em doentes diagnosticados com uma das indicações aprovadas, os benefícios do tratamento com IBP superam os potenciais efeitos adversos. Contudo, na ausência de indicação clara só estão

expostos aos riscos.<sup>1,6-8</sup> É importante restringir a sua utilização.

Antes de se iniciar um tratamento, devem ser recomendadas medidas não farmacológicas como alterações na alimentação, perda de peso, deixar de fumar, não usar vestuário apertado e evitar determinadas posições após a refeição. Deve ser excluída a possibilidade de estarem a ser utilizados fármacos que induzam esta sintomatologia. Pode ainda ser recomendado o tratamento sintomático com antiácidos. Um doente ciente dos potenciais riscos de um tratamento desnecessário estará mais receptivo a este tipo de sugestões.<sup>2</sup> Deste modo, e uma vez que vários IBP se encontram à venda como MNSRM, o farmacêutico tem um papel importante na informação do doente.

No caso de se considerar benéfico o início da terapêutica com IBP, a sua duração deve ser discutida com o doente.<sup>2</sup> Deve recorrer-se sempre à dose mínima efetiva, durante o menor tempo possível, reavaliando periodicamente a necessidade de manter o tratamento.<sup>1,2,7,10,19</sup> Tratamentos que já não são ou nunca foram adequados devem ser suspensos.<sup>1,2,5,8,22</sup>

A interrupção abrupta da terapêutica pode provocar recorrência dos sintomas, tendo sido relatada hipersecreção ácida de rebound.<sup>2,5,7,8</sup> Esta corresponde a um aumento da secreção de ácido gástrico acima dos níveis pré-tratamento e pode ocorrer duas semanas após a suspensão do tratamento com IBP.<sup>2</sup> Assim, é importante adoptar uma estratégia de descontinuação gradual (com diminuição da dose ou aumento do intervalo entre doses) e informação do doente.<sup>2</sup> Em 2011, a Direção-Geral da Saúde emitiu uma Norma sobre supressão ácida, onde aborda alternativas terapêuticas e a redução gradual de IBP.<sup>25</sup>

### Referências bibliográficas

- De-la-Coba C, Arguelles-Arias F, Martín-de-Arriba C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 [accedido a 06/03/2017];108(4):207-24. Disponível em: [https://online.reed.es/Revistas/REED\\_2016\\_108\\_4/contenido/pdf/vol108num4\\_en\\_7.pdf](https://online.reed.es/Revistas/REED_2016_108_4/contenido/pdf/vol108num4_en_7.pdf)
- Proton Pump Inhibitors. WeMeReC Bulletin. 2015 [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <https://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/PPIBulletinOnline.pdf>
- Monitorização mensal do consumo de medicamentos no ambulatório do SNS. 2017 [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>
- Brayfield A, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 38<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.
- Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. UpToDate®. Wolters Kluwer. 2017. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
- Eusebi L, Rabitti S, Artesiani M, Gelli D, Montagnani M, Zagari R, et al. Proton Pump Inhibitors: Risks of Long-Term Use. *J of Gastrol Hepatol*. 2017 Jun 16. doi: 10.1111/jgh.13737. [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28092694>
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine*. 2016 [accedido a 06/03/2017]; 14:179. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>
- Inibidores de la Bomba de Protones (IBP): Recomendaciones de Uso. Infac. 2016 [accedido a 06/03/2017]; 24(8):44-51. Disponível em: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_24\\_n\\_8\\_%20IBP%20recomendaciones.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_24_n_8_%20IBP%20recomendaciones.pdf)
- FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). 2012 [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA, J L, LC P, et al. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA*. 2013 [accedido a 06/03/2017]; 310(22):2435-42. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.280490>
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. *JAMA Neurol*. 2016 [accedido a 06/03/2017];73(4):410-6. Disponível em: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2487379>
- Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265:419-28.
- Inibidores da Bomba de Protões (IBP): Risco de Fraturas da Anca, Punho e Coluna Risco de Hipomagnesemia Grave. Boletim de Farmacovigilância. 2012;16(2):4.

- FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). 2011 [accedido a 06/03/2017] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm>
- Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: Hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 [accedido a 06/03/2017];36:405-13. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2012.05201.x/epdf>
- Janett S, Camozzi P, Peeters G, Lava S, Simonetti G, Simonetti B, et al. Hypomagnesaemia Induced by Long-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract*. 2015. [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4434191/>
- Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesaemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014 [accedido a 06/03/2017]; 9(11):e112558. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230950/>
- Proton pump inhibitors: hypomagnesaemia accompanied by hypocalcaemia and hypokalaemia. *Canadian Adverse Reaction Newsletter*. 2011 [accedido a 06/03/2017]; 21(3):1-2. Disponível em: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v21n3-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n3-eng.pdf)
- Yang Y, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA*. 2006 [accedido a 06/03/2017]; 296(24):2947-53. Disponível em: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/204783>
- FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. 2010 [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>
- Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016; 27:339-47.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 [accedido a 06/03/2017]; 176(2):238-46. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752337>
- Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015 [accedido a 06/03/2017]; 3(2):E166-71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571830/>
- Circular Informativa nº 054/CD - Interação entre o Clopidogrel e os Inibidores da Bomba de Protões. Infarmed. 2010 [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>
- Norma da DGS nº036/2011 - Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. 2011 [accedido a 06/03/2017]. Disponível em: <https://www.dgs.pt>