

Mariana Filipa Azevedo Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Imunoterapia Especifica com Extratos Alergénicos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Armando Alcobia, da Dra. Marta Silveira e da Professora Doutora Maria Graça Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mariana Filipa Azevedo Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Imunoterapia Específica com Extratos Alergénicos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Armando Alcobia, da Dra. Marta Silveira e da Professora Doutora Maria Graça Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mariana Filipa Azevedo Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o no 2013170669, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Imunoterapia específica com extratos alergénicos” 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, 10 de julho de 2018.

Mariana Filipa Azevedo Santos

Aos meus pais, irmão, família e amigos,  
agradeço todo o apoio e paciência.

Aos orientadores,  
um obrigada por todo o ensinamento.

## Resumo

A formação de um farmacêutico tem um papel fundamental no desenvolvimento de capacidades para melhor exercer as suas funções junto da população. O estágio curricular, tanto em farmácia hospitalar como comunitária, proporciona a possibilidade de aplicar os conhecimentos em prática e desenvolver competências essenciais ao futuro profissional. Os relatórios de estágio encontram-se sob a forma de análise SWOT fundamentada, onde são referidos os pontos fortes e fracos (fatores internos) e as oportunidades e ameaças (fatores externos).

A prevalência das alergias tem vindo a aumentar significativamente nos últimos anos. A monografia intitulada “Imunoterapia específica com extratos alergénicos” surge da necessidade de se encontrar alternativas eficazes de tratamento para estas.

**Palavras-chave:** Ciências Farmacêuticas; Estágio curricular; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária; SWOT; Alergias; Imunoterapia.

## Abstract

Education and training of a pharmacist has an essential role in the development of skills necessary to better execute their responsibilities towards the population. Both internships, in hospital pharmacy and community pharmacy, provide the opportunity to apply knowledge in a practical manner and develop crucial professional abilities. The internship reports are under justified SWOT analysis form, where strengths and weaknesses (internal factors) and opportunities and threats (external factors) are mentioned.

The prevalence of allergies has seen a significant rise in recent years. The monography entitled “Allergen-specific Immunotherapy” emerges from the need to find effective treatment alternatives.

**Keys words:** Pharmaceutical Sciences; Internship; Hospital pharmacy; Community pharmacy; SWOT; Allergies; Immunotherapy.

## Lista de Abreviaturas

- AA – asma alérgica
- AIM – autorização de introdução no mercado
- B<sub>reg</sub> – células B reguladoras
- CA – conjuntivite alérgica
- CFT – comissão de farmácia e terapêutica
- CL – células de Langerhans
- DDDU – sistema de distribuição individual diário em dose unitária
- Farmácia CR – Farmácia Castro Rodrigues
- FH – farmácia hospitalar
- FHNM – formulário hospitalar nacional de medicamentos
- HGO – hospital Garcia de Orta
- HIV – *human immunodeficiency virus* / vírus da imunodeficiência humana
- Ig – imunoglobulina
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- ITE – imunoterapia específica
- ITEP – imunoterapia epicutânea
- ITO – imunoterapia oral
- ITSC – imunoterapia subcutânea
- ITSL – imunoterapia sublingual
- IL – interleucina
- ITE – imunoterapia específica
- MICF – mestrado integrado em ciências farmacêuticas
- MNSRM – medicamento não sujeito a receita médica
- MSRM – medicamento sujeito a receita médica
- RA – rinite alérgica
- Recetor FcεRI – recetor de alta afinidade da região Fc da imunoglobulina E
- SF – serviços farmacêuticos
- SI – sistema imunitário
- TDT – técnicos de diagnóstico e terapêutica
- TGF-β – *transforming growth factor* β
- T<sub>reg</sub> – células T reguladoras

## Índice Geral

Resumo.....	4
Abstract .....	4
Lista de Abreviaturas .....	5
Nota introdutória .....	9
1. Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....	11
1.1. Análise SWOT.....	11
1.1.1. Pontos Fortes.....	11
1.1.1.1. Instalações .....	11
1.1.1.2. Plano de estágio .....	12
1.1.1.2.1. Seleção e aquisição de medicamentos.....	12
1.1.1.2.2. Ambulatório .....	13
1.1.1.2.3. Distribuição e Farmácia Clínica .....	14
1.1.1.2.4. Farmacotecnia – produção e controlo de formas farmacêuticas .....	15
1.1.1.3. Mestrado Integrado Em Ciência Farmacêuticas (MICF) – plano de estudos ..	16
1.1.1.4. Projeto de acessibilidade .....	16
1.1.2. Pontos Fracos .....	17
1.1.2.1. Duração do estágio .....	17
1.1.2.2. Formação académica na área da farmácia hospitalar .....	17
1.1.3. Oportunidades.....	17
1.1.3.1. Autonomia .....	17
1.1.3.2. Trabalho farmacotecnia.....	18
1.1.3.3. Apresentação de novo medicamento.....	18
1.1.4. Ameaças .....	19
1.1.4.1. Recursos humanos.....	19
1.1.4.2. Recursos financeiros.....	19
1.1.4.3. Medicação esgotada.....	20
2. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....	22
2.1. Análise SWOT.....	22
2.1.1 Pontos Fortes.....	22
2.1.1.1 Localização e horário .....	22
2.1.1.2. Instalações .....	22
2.1.1.3. Sifarma 2000® .....	23
2.1.1.4. Plano de estágio .....	23
2.1.1.4.1. <i>Back-office</i> .....	23
2.1.1.4.2. Atendimento ao público.....	24

2.1.1.4.3. Transferências entre farmácias do grupo .....	25
2.1.1.4.4. Outras tarefas .....	25
2.1.2.1. Comunicação .....	28
2.1.2.2. Preparação de manipulados .....	29
2.1.2.3. Aconselhamento de Produtos de uso veterinário, Puericultura e Homeopatia .....	29
2.1.3. Oportunidades .....	29
2.1.3.1. Plano de estudos – MICF .....	29
2.1.3.2. Formações .....	30
2.1.3.3. Estágio de verão .....	30
2.1.3.4. Oportunidade de emprego .....	31
2.1.4. Ameaças .....	31
2.1.4.1. Prescrições manuais .....	31
2.1.4.2. MSRM sem prescrição médica.....	31
2.1.4.3. Locais de venda de MNSRM .....	32
3. Imunoterapia específica com extratos alergénicos.....	31
3.1. Alergia.....	34
3.2. Imunoterapia específica .....	35
3.2.1. Mecanismo .....	36
3.2.2. Vias de administração.....	36
3.2.2.1. Imunoterapia subcutânea (ITSC) .....	36
3.2.2.2. Imunoterapia sublingual (ITSL) .....	37
3.2.2.3. Imunoterapia oral (ITO) .....	37
3.2.2.4. Imunoterapia epicutânea (ITEP) .....	37
3.2.3. Exemplos de aplicação.....	38
3.2.3.1. Prevenção .....	38
3.2.3.2. Rinite alérgica (RA) e Asma alérgica (AA).....	39
3.2.3.3. Veneno.....	39
3.2.3.4. Alimentos.....	40
3.2.4 Segurança .....	41
3.2.5 Relação custo-benefício.....	42
3.2.6 Futuro .....	42
4. Conclusões.....	43
5. Referências bibliográficas.....	44
Anexo: Trabalho de farmacotecnia “Gel de dextrose 40%” .....	48

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Exemplos de serviços e respetivas patologias em que a medicação pode ser dispensada de forma gratuita no ambulatório do HGO.....	11
<b>Tabela 2:</b> Pontos a verificar para a validação de uma receita manual e electrónica....	24
<b>Tabela 3:</b> Áreas de formação proporcionadas e respetivas marcas.....	27
<b>Tabela 4:</b> Reações adversas locais e sistémicas à imunoterapia específica com extratos alérgico.....	38

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Vias de exposição a alérgenos e possíveis manifestações clínicas e sintomas.....	31
<b>Figura 2:</b> Leonard Noon.....	32
<b>Figura 3:</b> Número de crianças com e sem asma, dois anos após o fim de imunoterapia específica.....	35

## Nota introdutória

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos <sup>1</sup> “no exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligencia, zelo e competência”. Os estágios curriculares têm como objetivo a aplicação da aprendizagem nas unidades curriculares, sendo o primeiro contacto com a realidade profissional.

O estágio em Farmácia Hospitalar decorreu de 8 de janeiro a 28 de fevereiro de 2018, no Hospital Garcia de Orta sob orientação do Doutor Armando Alcobia. O estágio em Farmácia Comunitária teve início a 1 de março de 2018 e terminou a 28 de junho de 2018, sob orientação da Doutora Marta Silveira.

A análise SWOT tem como objetivo a avaliação dos fatores internos que são considerados pontos Fortes (*Strengths*) e pontos Fracos (*Weaknesses*), bem como dos fatores externos que representam Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*). Os relatórios de estágios encontram-se apresentados sob esta forma de análise e são referentes aos dois meses passados nos serviços farmacêuticos e aos quatro meses na farmácia comunitária, refletindo sobre a participação nas atividades destes setores, conhecimentos adquiridos e aprofundados, oportunidades concedidas bem como aspetos não tão positivos da experiência.

A monografia intitulada “Imunoterapia específica com extratos alergénicos”, sob a orientação da Professora Doutora Maria Graça Campos, visa apresentar uma alternativa de tratamento de alergias, que são cada vez mais comuns, vias de administração, exemplos de aplicação, benefícios e riscos da técnica e melhorias necessárias.

# **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

## **I. Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

O Hospital Garcia de Orta (HGO), Entidade Pública Empresarial (EPE), localizado em Almada, Portugal, abriu portas ao público em setembro de 1991<sup>2</sup>. Atualmente classificado como um hospital central, é constituído por inúmeras especialidades e serviços de referência.

Os serviços farmacêuticos (SF) do HGO, sob direção do Dr. Armando Alcobia, contam com 15 farmacêuticos, 13 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), 4 assistentes técnicos e 12 assistentes operacionais. É da responsabilidade dos SF as atividades relacionadas com os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos que incluem a seleção, aquisição, armazenamento, distribuição, ensaios clínicos, preparação, farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica.

### **I.1. Análise SWOT**

#### **I.1.1. Pontos Fortes**

##### **I.1.1.1. Instalações**

As instalações dos SF do HGO são recentes e encontram-se adequadas aos serviços desempenhados.

No caso do ambulatório, existe uma sala de espera para os doentes, separada da área de armazenamento da medicação. Os medicamentos para dispensa encontram-se organizados por patologia e dentro de cada uma, por ordem alfabética. Todas as tarefas relacionadas com farmácia clínica, como validação das prescrições, farmacocinética, reconciliação da terapêutica e controlo de movimentos de psicotrópicos/hemoderivados, são realizadas numa sala partilhada por vários farmacêuticos.

No que diz respeito a preparação de formas farmacêuticas, existe um laboratório de preparações não estéreis, uma sala com câmara de fluxo de ar laminar horizontal para preparações estéreis e uma com duas câmaras de fluxo de ar laminar vertical para citostáticos, ambas as salas com respetivas antecâmaras para preparação e desinfeção do operador. A validação de prescrições de citostáticos e todo controlo a estes subjacentes, bem como a preparação de tabuleiros com todo o material necessário às preparações realizadas nas câmaras é feito numa sala com todos os materiais disponíveis.

Todos os fármacos necessários para a distribuição individual diária de medicamentos em dose unitária (DDDU) e para a reposição por níveis encontram-se em 3 sistemas *Kardex*®, um deles de frio, estantes, frigorífico e gavetas alfabeticamente ordenadas com medicamentos reembalados. A reembalagem de medicamentos é essencial à DDDU pois permite a redução do tempo e erros de administração da medicação, por esta razão nos SF do HGO existe salas destinadas a esta função.

Os medicamentos e produtos farmacêuticos excedentes são organizados no armazém, também neste encontra-se uma sala para os responsáveis pela seleção, aquisição e receção destes. O armazenamento de medicamentos em estudo é feito numa sala, de acesso restrito, destinada aos ensaios clínicos e onde se encontra toda a documentação destes.

### **1.1.1.2. Plano de estágio**

O plano de estágio traçado pelos SF do HGO visa otimizar a aprendizagem durante os 2 meses. Este tem por base a divisão das principais atividades em quatro áreas – seleção e aquisição de medicamentos, ambulatório, distribuição e farmácia clínica, farmacotecnia – sendo que cada uma tem a duração de 2 semanas. E tem como objetivo a participação do estagiário nas atividades desenvolvidas nestas áreas, que se encontram descritas nos pontos a seguir.

#### **1.1.1.2.1. Seleção e aquisição de medicamentos**

Os serviços farmacêuticos são responsáveis pela gestão dos medicamentos que envolve a seleção, aquisição, receção, armazenamento, distribuição e administração.

A seleção de medicamentos para o hospital é feita pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), mediante as necessidades terapêuticas dos doentes e tem por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM).

No HGO, a aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos está a cargo de dois farmacêuticos hospitalares em conjunto com o Serviço de Aprovisionamento, e a escolha depende do preço e da garantia de fornecimento. A necessidade de compra é determinada pelo tipo de produto, respetivo ponto de encomenda e qual o seu *stock* mínimo e máximo, sendo essencial a verificação de existências reais para acertar as informáticas. Uma correta organização desta área é essencial ao bom funcionamento tanto dos SF como do hospital em geral.

### 1.1.1.2.2. Ambulatório

No ambulatório é distribuída, de forma gratuita, a medicação prescrita a doentes com patologias previstas pela legislação em vigor <sup>3</sup> (Tabela I). Para que seja possível a dispensa, tem que haver, informaticamente, uma prescrição válida.

**Tabela I:** Exemplos de serviços e respetivas patologias em que a medicação pode ser dispensada de forma gratuita no ambulatório do HGO.

Serviço	Patologias
Infeciologia	HIV
Oncologia	Oncologia, neoplasia: cerebral, colo-retal, da cabeça e pescoço, da pele, do pulmão, gástrica, hepática, renal, da mama, da próstata, do colo do útero, do ovário
Urologia	Insuficiência renal crónica em diálise Insuficiência renal crónica e transplantados
Cardiologia	Hipertensão pulmonar
Gastroenterologia	Hepatite B Hepatite C Doença de Crohn Colites
Ginecologia	Contraceção feminina

A CFT tem que autorizar, caso a caso, a utilização de medicamentos biológicos. Sempre que surge um doente com a prescrição destes fármacos é necessário confirmar se já se encontra autorizado a levantá-los. De acordo com o despacho 18419/2010 <sup>4</sup>, doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, beneficiam de um regime especial de participação podendo com uma receita externa levantar a sua medicação.

Existe ainda a possibilidade de venda de medicamentos, como a fludrocortisona, minoxidil, metoxaleno e cialocobalamina, que não se encontram disponíveis no mercado, em

farmácias comunitárias, quer por terem sido retirados ou por se encontrarem temporariamente indisponíveis.

A medicação pode ser fornecida para um período de 30 dias, salvo algumas exceções, como:

- A próxima consulta é antes ou pouco depois dos 30 dias, neste caso é fornecida até à data da consulta;
- Área de residência a distância considerável, pode ser dado para dois meses;
- Terapêutica para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), pode ser fornecida para dois meses.

Porém a quantidade cedida está sempre dependente do *stock* existente e previsão de chegada das encomendas.

Para verificar se toda a medicação é cedida corretamente, é dada saída por lote com o objetivo de minimizar erros.

O farmacêutico em regime de ambulatório tem como função essencial averiguar junto do doente se está a ocorrer adesão à terapêutica, uma das formas de analisar rapidamente, é verificar quando foi feito o último levantamento da medicação e se a data que está a voltar coincide com a quantidade dada. É de extrema importância apelar à correta utilização dos fármacos, relembrar qual a posologia prescrita e passar todas as recomendações essenciais.

Segundo a circular normativa 23/DSR <sup>5</sup>, a farmácia hospitalar tem como função fornecer, às mães com infeção HIV/SIDA, fórmula para lactentes durante o primeiro ano de vida com o objetivo de evitar transmissão do vírus.

#### **1.1.1.2.3. Distribuição e Farmácia Clínica**

Devido à dimensão do HGO, os diversos serviços existentes são divididos pelos farmacêuticos hospitalares que ficam responsáveis por todas as atividades farmacêuticas relacionadas com estes, desde a validação das prescrições médicas para doentes internados, visitas médicas e reposição de *stocks* por níveis.

A validação das prescrições passa por confirmar doses, posologia e via de administração, detetar possíveis interações, de modo a evitar erros na medicação. Diariamente, os TDT são os responsáveis pela preparação dos medicamentos para a DDDU, apenas prosseguem com esta após todas as prescrições do serviço terem sido aprovadas pelos farmacêuticos e conseqüentemente terem gerado um mapa de distribuição. Este serve

de guia para a preparação das cassetes do serviço, cada uma contém medicação para 24 horas para um doente específico, identificada com o nome e número da cama.

No HGO, o papel do farmacêutico na reposição por níveis é o levantamento das necessidades de cada serviço, verificando, semanalmente, se os medicamentos estão abaixo do *stock* predefinido. Posteriormente, os TDT preparam as faltas e enviam para o respetivo serviço.

A distribuição personalizada consiste na entrega de medicamentos em situações consideradas urgentes, quer por erro de preparação da cassete quer por alteração da prescrição. Os enfermeiros contactam diretamente o farmacêutico, fazendo o pedido para um determinado doente. O farmacêutico, por sua vez, tem que confirmar a prescrição eletrónica desse fármaco e, em seguida, separá-la para que seja entregue numa das quatro rondas programadas para este tipo de distribuição.

Os medicamentos sujeitos a controlo especial – psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados – têm o seu próprio circuito de distribuição. Devido às suas características, encontram-se armazenados numa sala fechada com acesso controlado. A requisição destes fármacos é feita através de impressos próprios que, posteriormente, são arquivados e guardados, para um maior controlo.

A farmácia clínica é uma área de extrema importância para garantir a efetividade e segurança dos medicamentos prescritos. Cada vez mais, os prescritores solicitam a presença do farmacêutico nas visitas médicas, monitorização farmacocinética e reconciliação da terapêutica.

#### **1.1.1.2.4. Farmacotecnia – produção e controlo de formas farmacêuticas**

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis, no HGO, é feita por TDT. Cabe ao farmacêutico o processo de validação, tanto da prescrição como do produto final. Esta última inclui a análise das fichas de produção onde são registados os lotes das matérias primas utilizadas, prazos de validade, as quantidades e os rótulos.

O farmacêutico hospitalar é responsável pelas preparações estéreis, como preparação de nutrição parentérica em neonatologia, aditivção de bolsas de nutrição parentérica tricompartimentadas, adquiridas já prontas à indústria farmacêutica, e preparações oftálmicas estéreis (ciclosporina, cefuroxima, vanciclovir). Estas são preparadas numa câmara de fluxo laminar horizontal, uma vez que o objetivo principal nesta operação é de proteger os manipulados e não o operador. Durante o estágio nos SF do HGO, foram criadas inúmeras oportunidades de participação nestas preparações.

Nesta fase do estágio foi possível o contacto com a unidade centralizada de preparação de citotóxicos, cuja preparação destes fármacos é feita por TDT. O farmacêutico é responsável, mais uma vez, pela validação de prescrições eletrónicas, tendo em especial atenção o ajuste de dose à área de superfície corporal, à função renal, bem como os esquemas terapêuticos. Também é sua função, após a verificação de todos os parâmetros, tendo em conta a prescrição médica - dose, reconstituições, volumes, tempo de administração, tempo de perfusão, estabilidade – preparar um tabuleiro com todo o material necessário e enviá-lo para ser preparado.

### **1.1.1.3. Mestrado Integrado Em Ciência Farmacêuticas (MICF) – plano de estudos**

O plano de estudos do MICF inclui unidades curriculares nas diversas áreas de empregabilidade que o curso proporciona. No caso concreto de farmácia hospitalar, os conhecimentos adquiridos, por exemplo, em Farmacologia, Farmácia Clínica, Farmácia Hospitalar e Virologia, demonstraram-se fundamentais no decorrer do estágio. Estas unidades curriculares preparam os alunos para as várias funções desempenhadas nesta área, nomeadamente, terapêuticas instituídas em determinadas doenças, validação da medicação, farmacocinética e reconciliação da terapêutica.

Neste caso, as bases destas unidades curriculares foram muito importantes para desempenhar as tarefas previstas pelo plano de estágio.

### **1.1.1.4. Projeto de acessibilidade**

O HGO é um hospital central com múltiplas especialidades e serviços de referência que serve os habitantes de Setúbal e de outras partes do país. De modo a garantir o acesso da medicação aos utentes do hospital, foi criado um projeto – *Pharmacess* – que possibilita o transporte dos medicamentos para farmácias na zona de Setúbal e hospitais de Beja Évora, Faro e Portimão com os quais foi estabelecida uma parceria. Este torna-se fundamental na adesão à terapêutica de doentes que não tenham possibilidade económica ou motora ou que habitem a vários quilómetros de distância, de se deslocarem ao hospital mensalmente para levar os fármacos prescritos nas consultas no HGO.

## **1.1.2. Pontos Fracos**

### **1.1.2.1. Duração do estágio**

Idealmente, o estágio curricular em farmácia hospitalar deveria ser mais longo pois, embora bem estruturado a nível de divisão de tempo em cada secção, os 2 meses não são suficientes para aprofundar conhecimentos nesta área. Uma maior duração permitiria a exposição a novas situações e conseqüente desenvolvimento da experiência em FH.

### **1.1.2.2. Formação académica na área da farmácia hospitalar**

Embora o MICF seja um curso com uma formação muito completa nas mais diversas áreas e prepare os alunos para um futuro profissional em diferentes ramos, ainda apresenta algumas lacunas em temas respeitantes à FH, como é o caso da oncologia. A oncologia é um dos mais importantes tópicos na área da saúde nos dias que correm, sendo de extrema importância a formação neste campo, desde o mecanismo de cada tipo de cancro, fármacos disponíveis a esquemas terapêuticos.

Seria igualmente benéfico a aprendizagem de preparação de citostáticos. Nos SF do HGO, a preparação destes cabe aos TDT, contudo, noutros hospitais quem desempenha esta função são farmacêuticos, sendo que seria importante o ensino da correta manipulação tanto na faculdade como no estágio.

## **1.1.3. Oportunidades**

### **1.1.3.1. Autonomia**

Como referido nos pontos fortes do estágio curricular em Farmácia Hospitalar na alínea “1.2.1.2. Plano de estágio”, este foi desenhado para dar a oportunidade ao estagiário de participar nas tarefas diariamente desenvolvidas pelos farmacêuticos nos SF do HGO. Este tipo de estágio prático beneficia o estudante pois permite aprofundar conhecimentos obtidos ao longo do curso.

A autonomia concedida, em relação a um estágio puramente observacional, possibilita uma aprendizagem mais fácil e desenvolvimento de um sentido de responsabilidade e profissionalismo, ao haver um contacto com a realidade deste ramo.

### **1.1.3.2. Trabalho farmacotecnia**

O plano de estágio dos SF do HGO inclui a realização e apresentação de um trabalho pelo estudante. O tema atribuído para desenvolvimento foi “Gel de dextrose 40%” sendo que a aplicação deste seria em casos de hipoglicémia neonatal. Este trabalho teve por base o artigo “*Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (The Sugar Babies Study): a randomised placebo-controlled trial*” e o seu objetivo seria desenvolver uma formulação para o gel para posterior produção nos SF. Uma das razões para o interesse em iniciar a utilização deste, é os resultados promissores obtidos por vários estudos, que detetaram redução de hipoglicémias em recém-nascido e possíveis consequências destas <sup>6,7</sup>.

Com o intuito de obter informações sobre os constituintes utilizados no gel de dextrose, estabeleceu-se contacto com os SF do hospital Waikato District Health Board, Hamilton, Nova Zelândia, no qual decorreu o estudo, uma vez que foi produzido nesse local. Após várias pesquisas e análise de artigos, foi proposta uma possível formulação através da apresentação de um trabalho para os farmacêuticos do HGO (Anexo).

### **1.1.3.3. Apresentação de novo medicamento**

A apresentação de novos fármacos é essencial para o conhecimento dos fármacos com que se trabalha, desde mecanismo a aplicações. O medicamento que foi exposto pela Roche, titular da autorização de introdução no mercado (AIM), foi o Tecentriq, cujo princípio é o Atezolizumab, concentrado para solução para perfusão por via intravenosa. Este fármaco está indicado para o tratamento do carcinoma urotelial e do cancro do pulmão de células não-pequenas, localmente avançados ou metastáticos <sup>8</sup>.

#### **1.1.4. Ameaças**

##### **1.1.4.1. Recursos humanos**

O papel do farmacêutico a nível hospitalar é fundamental para o uso correto e racional do medicamento. A monitorização farmacocinética, reconciliação da terapêutica, acompanhamento em ambulatório e visitas médicas foram parâmetros abordados ao longo do estágio, no entanto, devido ao baixo número de farmacêuticos, estas passam para segundo plano, sendo realizadas apenas a pedido dos médicos.

No entanto, o número de farmacêuticos é insuficiente para a realização destas atividades na sua plenitude pois estas são secundárias a atividades fundamentais como por exemplo dispensa em ambulatório, validação da medicação e aquisição de medicamentos. Devido à falta de recursos humanos nos SF o contacto direto com os doentes, já demonstrado essencial para o sucesso do tratamento, não é possível nas dimensões que seriam benéficas.

Atualmente, a tendência de falta de farmacêuticos hospitalares não está a ser contrariada pois a abertura de concursos públicos é escassa, sendo que envergar pelo ramo hospitalar é cada vez mais difícil.

##### **1.1.4.2. Recursos financeiros**

Devido à atual crise financeira no setor da saúde, a aquisição de medicamentos é por vezes limitada. O pedido de compra é da responsabilidade dos farmacêuticos no sector de aquisições que o elaboram de acordo com a quantidade de unidades existentes tendo por referência o *stock* máximo e mínimo e o tipo de produto que se trata. Este pedido tem que passar a secção de aprovisionamento que emitirá um número de compromisso e para a encomenda prosseguir.

Porém, nem sempre é possível obter o número de compromisso no tempo necessário e devido a pagamentos em atrasos para com os laboratórios, estes nem sempre enviam a encomenda sem este. Este atraso no fornecimento de encomendas pode significar quantidade insuficiente de determinado medicamento ou produto farmacêutico o que pode influenciar o tratamento de doentes.

### **1.1.4.3. Medicação esgotada**

Como referido no ponto anterior, a falta de medicação pode afetar o curso do tratamento de certos doentes. Medicamentos estarem esgotados é um dos fatores externos ao hospital que mais pode afetar o funcionamento normal dos SF e conseqüentemente do hospital. Para além de faltar medicamentos e outros produtos para uso interno, também o serviço de ambulatório é alterado.

Se o nível de *stock* for muito baixo e não houver previsão de quando o fármaco voltará a estar disponível, é necessário estimar quantos doentes se encontram a fazer essa medicação e para quanto tempo ainda terão, de modo a calcular a quantidade que se pode dispensar em ambulatório. Tudo isto pode comprometer a adesão à terapêutica pois o facto de terem que se deslocar mais que uma vez por mês ao hospital para levantar os medicamentos pode levar certos doentes a não fazerem a terapêutica adequada por quantidade insuficiente destes. Uma possível resolução desta situação é através de empréstimos a outros hospitais que ainda tenham *stock* e quando o produto retornar é prioritário a soldar a dívida.

# **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **2. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

A Farmácia Castro Rodrigues (CR) está localizada em Almada, distrito de Setúbal. Encontra-se inserida num centro comercial – Almada Fórum – o que leva a uma elevada afluência de clientes. Esta farmácia distingue-se pela sua extensa área de dermocosmética e diversidade de produtos.

### **2.1. Análise SWOT**

#### **2.1.1 Pontos Fortes**

##### **2.1.1.1 Localização e horário**

A Farmácia CR localiza-se no centro comercial Almada Fórum, em Almada. O facto de ser uma farmácia de passagem exige uma vasta oferta, de modo a satisfazer as mais diversas necessidades, o que permite um contacto com vários produtos, desde medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, puericultura, suplementos alimentares a dermocosmética.

A localização e o horário de funcionamento (9 horas às 24 horas, 7 dias por semana) da farmácia possibilita ainda o atendimento de uma grande diversidade de pessoas, de diferentes faixas etárias, possibilidades económicas e, até mesmo, países, promovendo, assim, o desenvolvimento de conhecimentos e capacidade de comunicação e adaptação.

##### **2.1.1.2. Instalações**

A Farmácia Castro Rodrigues é constituída por 2 andares, sendo que o inferior apresenta uma ampla área de atendimento ao público com 9 balcões, um deles destinado à área de dermocosmética e utilizado por 2 especialistas na área. O atendimento personalizado pode ser feito num dos 3 gabinetes existentes, sendo que também são utilizados para as consultas de nutrição, massagens e rastreios e tratamentos faciais feitos por conselheiras de marcas de dermocosmética que se deslocam periodicamente à farmácia. No primeiro andar encontra-se: o *back-office*, o armazém principal, o gabinete do diretor

técnico, instalações sanitárias, laboratório e, por fim, a copa. A farmácia dispõe, assim, de todas as divisões obrigatórias previstas na Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho <sup>9</sup>.

A grande maioria dos MSRM e alguns MNSRM encontram-se armazenados num *robot* (Rowa Vmax<sup>®</sup>). A grande vantagem deste mecanismo é a redução tempo e erros durante a dispensa de fármacos e a otimização do espaço.

### **2.1.1.3. Sifarma 2000<sup>®</sup>**

O Sifarma 2000<sup>®</sup> é um *software* de gestão e é o programa informático utilizado na grande maioria das farmácias portuguesas <sup>10</sup>. Este pode ser utilizado para realizar quase todas as tarefas da farmácia, desde o atendimento, gestão de *stocks* e encomendas a acompanhamento farmacoterapêutico.

As formações de aprendizagem sobre o Sifarma 2000<sup>®</sup> revelaram-se muito benéficas no estágio pois facilitaram, desde o início, a utilização do programa.

### **2.1.1.4. Plano de estágio**

O plano de estágio estabelecido tem como objetivo integrar o estagiário no dia-a-dia na farmácia comunitária de modo adquirir conhecimentos sobre todas as tarefas desempenhadas nesta área.

#### **2.1.1.4.1. Back-office**

Na Farmácia CR, o *back-office* é constituído por 2 funcionárias que são responsáveis pela receção das encomendas que chegam diariamente. Esta função envolve verificar se os produtos recebidos coincidem com os faturados e dar entrada no Sifarma 2000<sup>®</sup>, que inclui atualizar os prazos de validade (estes apenas são alterados se a validade do produto em causa é inferior à que consta no sistema) e preços. Também cabe ao *back-office* o armazenamento dos medicamentos e outros produtos, tanto no armazém geral como no *robot*.

A receção de encomendas é a primeira atividade que o estagiário realiza para entrar em contacto com os produtos existentes na farmácia.

#### **2.1.1.4.2. Atendimento ao público**

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.”<sup>1</sup>. O atendimento ao público em farmácia comunitária é uma tarefa que requer um elevado nível de responsabilidade pois todas as informações necessárias ao tratamento devem ser transmitidas de forma clara para garantir a sua efetividade e segurança. Este inclui as mais diversas atividades relacionadas com cedência de MSRM, MNSRM, aconselhamento a serviços farmacêuticos.

Na cedência de MSRM, o papel do farmacêutico é muito importante para o uso correto, racional e seguro dos fármacos. Este deve esclarecer ao máximo as dúvidas, reforçar várias vezes qual a posologia prescrita e modo de administração e alertar, sem induzir receio, para possíveis efeitos adversos que possam surgir.

A automedicação é cada vez mais comum nos dias que correm, o que se deve, principalmente, pela falta de tempo e maior acesso a informação. Embora os MNSRM não necessitem de prescrição médica, é da responsabilidade do farmacêutico apurar se é o tratamento mais indicado e após esta avaliação, oferecer a sua recomendação, que pode passar por encaminhar para o médico.

Na farmácia CR, os serviços farmacêuticos disponíveis são a medição de tensão arterial, colesterol total e glicémia, testes de gravidez, determinação do peso e cálculo do índice de massa corporal (IMC).

No estágio curricular, nas primeiras semanas, o contacto com o atendimento ao público foi maioritariamente observacional com o objetivo de desenvolver as capacidades necessárias a esta função. Passada esta fase inicial, foi dada autonomia no atendimento, o que possibilitou a aplicação de todo o conhecimento teórico até então adquirido, é de destacar a importância de unidades curriculares como Farmacologia e Farmácia Clínica, e o desenvolvimento mais rápido de competências técnicas. O contacto direto com o público foi uma das partes mais gratificantes do estágio visto ser notável o impacto que, por exemplo, demorar um pouco mais no atendimento para explicar e esclarecer tudo acerca da medicação tomada, pode ter na vida de uma pessoa.

#### **2.1.1.4.3. Transferências entre farmácias do grupo**

A Farmácia CR pertence a um grupo de várias farmácias. Quando há necessidade de um produto torna-se mais vantajoso pedir transferência de uma das farmácias que não tenha rotatividade dele. Outra situação, é quando algum medicamento ou artigo se encontra esgotado e outra farmácia ainda o tem em *stock*.

Na duração o estágio, era tarefa recorrente a realização das transferências que consistia em reunir os produtos pedidos e dar saída destes, através do Sifarma 2000®, para a farmácia correspondente.

#### **2.1.1.4.4. Outras tarefas**

Nesta farmácia em particular, todas as tarefas que são necessárias fazer são divididas por todos os funcionários, havendo a rotação das mesmas mensalmente. Funções como fazer as encomendas diárias, contagem de caixas e controlo de psicotrópicos e estupefacientes são realizadas por determinadas pessoas, não havendo alteração.

Embora o plano de estágio esteja mais focado, numa primeira fase, para a receção de encomendas e, posteriormente, para o atendimento ao público, todas as tarefas foram alvo de observação e explicação detalhada.

##### **a) Gestão de encomendas**

Devido à afluência da farmácia existem dois momentos de encomendas diárias, uma ao final da manhã e a outra ao final da tarde. O Sifarma 2000® tem a capacidade de gerar uma lista de produtos em falta tendo em conta o *stock* mínimo e máximo estabelecido na ficha de cada um. Quem aprova as encomendas, analisa item a item e verifica a necessidade de aquisição do produto tendo em conta vendas passadas, tem ainda que confirmar se o fornecedor para o qual está a gerar pedido oferece o melhor preço e desconto.

##### **b) Resumo de faturas**

A conferência do resumo de faturas engloba a comparação entre as faturas do Sifarma 2000® e a conta corrente do fornecedor. Esta tarefa permite verificar quais as faturas e notas de crédito em falta.

### **c) Prazos de validade**

A listagem de produtos com validade a terminar, até um máximo de quatro meses seguintes, é extraída do Sifarma 2000® para se efetuar a verificação física. Estes são depois retirados de exposição e colocados num armário destinado para artigos em fim de validade, e objetivo é aumentar a sua rotatividade para evitar devoluções.

### **d) Devoluções**

Um produto pode ser devolvido ao fornecedor pelas mais variadas razões, entre elas, o seu estado (exemplo, chegou danificado), encomenda por engano, produto veio errado ou se o prazo de validade está a acabar. As devoluções e regularização das mesmas são realizadas através do Sifarma 2000®. A resposta à devolução depende da política de cada fornecedor, que podem trocar o produto, emitir uma nota de crédito ou recusar.

### **e) Stocks**

Semanalmente, é feita contagem de produtos dos quais se verificou que o *stock* não estava correto. Estes erros de *stock* podem resultar de diversas situações como, entrada incorreta do produto e quebras. É importante que as quantidades a nível informático correspondam às reais para evitar roturas de *stock*.

### **f) Termohigrómetros**

Semanalmente, é feita a leitura dos termohigrómetros, que registam temperatura e humidade. Estes estão localizados nos principais pontos de armazenamento de produtos, no armazém, no *robot* e no frigorífico. Estas medições são utilizadas para garantir que os artigos, principalmente os medicamentos, da farmácia se encontram conservados dentro dos limites estabelecidos.

## g) Receituário

A conferência e organização de receituário são feitas diariamente devido à afluência de receitas. As receitas manuais e eletrónicas, materializadas, são alvo de verificação, que inclui os seguintes pontos (Tabela 2).

**Tabela 2:** Pontos a verificar para a validação de uma receita manual e eletrónica.

Receitas manuais	Receitas eletrónicas
Organismo	Validade
Portaria	Assinatura do médico prescriptor
Regime de comparticipação	Data da dispensa (igual ou superior à de prescrição)
Validade	Carimbo e assinatura da farmácia
Vinheta e assinatura do médico prescriptor	Dispensa de acordo com o prescrito
Data da dispensa (igual ou superior à de prescrição)	Assinatura do utente
Carimbo e assinatura da farmácia	
Dispensa de acordo com o prescrito	
Assinatura do utente	

A organização das receitas é feita pelo seu lote, cada um é constituído por 30 receitas e corresponde a um organismo de comparticipação. No final de cada mês, o receituário fecha e são emitidos os verbetes referentes a cada lote.

## h) Psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes pelas suas propriedades, necessitam de um controlo apertado por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED <sup>11</sup>. Na dispensa destes, é necessário identificar quem está a adquirir (nome, idade, morada e documento de identificação), o doente (nome e morada) e o prescriptor. No final, é emitido um documento em duplicado que contém todas estas informações que tem que ser devidamente arquivado. Caso se trate de uma receita manual,

é necessário anexar uma cópia a este. Mensalmente, até ao dia 8 de cada mês, é enviado para o INFARMED a listagem de todas as saídas destes fármacos e as receitas manuais digitalizadas.

#### **2.1.1.5. Equipa**

A equipa da Farmácia CR é constituída, atualmente, por 8 farmacêuticos, 6 técnicos de diagnóstico e terapêutica, 2 responsáveis pelo *back-office* e 2 especialistas em dermocosmética. Todos os profissionais se demonstraram disponíveis para ajudar, esclarecer dúvidas e transmitir conhecimentos. É de notar o incrível espírito de equipa, entreajuda e nível de profissionalismo.

#### **2.1.1.6. Distribuidores**

A Farmácia CR tem quatro principais distribuidores farmacêuticos: Alliance Healthcare, Botelho & Rodrigues, Plural e Empifarma. Está ainda ligada a fornecedores secundários, como a Global Vet para produtos de uso veterinário, e faz encomendas diretamente às marcas.

Uma vez que trabalha com vários distribuidores, para além das duas encomendas diárias de produtos vendidos (lista gerada automaticamente pelo Sifarma 2000® tendo em conta o mínimo e máximo de *stock* de cada item), há a possibilidade de fazer encomendas instantâneas de um produto específico para um determinado cliente que, dependendo da hora que é feita, chega no próprio dia.

### **2.1.2. Pontos Fracos**

#### **2.1.2.1. Comunicação**

Nas unidades curriculares do MICF é referido múltiplas vezes qual o comportamento e forma de comunicação ideais para um atendimento ao público bem-sucedido. Contudo, falta aplicar estes conhecimentos em prática, treinar várias situações melhora a capacidade

de adaptação. Por esta razão, inicialmente no estágio, torna-se difícil o emprego do conhecimento devido à imprevisibilidade.

### **2.1.2.2. Preparação de manipulados**

Na Farmácia Castro Rodrigues, não são preparados medicamentos manipulados. Estes são “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”<sup>12</sup>. A localização da farmácia é a principal razão, uma vez que não chegam muitos pedidos, o que não se torna rentável ter todos os materiais para preparação de medicamentos.

### **2.1.2.3. Aconselhamento de Produtos de uso veterinário, Puericultura e Homeopatia**

Puericultura e homeopatia são áreas de extrema importância na farmácia comunitária nos dias que correm. Estas não fazem parte do plano de estudos do MICF, o que inicialmente torna complicado o seu aconselhamento por falta de informação. Embora exista a unidade curricular de produtos de uso veterinário, o mundo destes é muito vasto suplementos, medicamentos a desparasitantes.

A falta de conhecimento em determinadas áreas é contornada através da formação contínua que é essencial à profissão farmacêutica, esta tanto é autónoma como promovida pela farmácia ou pelas próprias marcas.

### **2.1.3. Oportunidades**

#### **2.1.3.1. Plano de estudos – MICF**

No MICF trabalha-se ao longo de 9 semestres, quase 5 anos, para uma formação completa na área da saúde em preparação para o mercado do trabalho. Como última etapa, o estágio vem oferecer a oportunidade de pôr em prática todo o conhecimento teórico obtido nas diferentes unidades curriculares.

No entanto, a transição de teoria para a prática não seria possível sem a ajuda, paciência e ensinamentos de todos os profissionais da Farmácia CR, a transmissão de sabedoria e experiências possibilitam uma evolução que não seria conseguida através das aulas teóricas.

### 2.1.3.2. Formações

Uma das grandes oportunidades do estágio foi a possibilidade de participar em diversas formações nas mais variadas áreas: audiologia, dermocosmética, dispositivos médicos, higiene oral, produtos de uso veterinário e suplementos alimentares (Tabela 2). Estas permitem a familiarização com os produtos que estão disponíveis na farmácia e em que situações devem ser aconselhados. Estas ações de formação proporcionadas pelas marcas vêm preencher uma lacuna da formação académica e facilitar a recomendação de produtos durante o atendimento.

**Tabela 3:** Áreas de formação proporcionadas e respetivas marcas.

Área de formação	Marcas
Audiologia	Widex®
Dermocosmética	Aveeno®, Avène®, Bioderma®, Cistitone®, D'AVEIA®, Endocare®, Heliocare®, ISDIN®, Neutrogena®, Piz Buin®, Saforelle®, Uriage®
Dispositivos médicos	Aboca®
Higiene oral	Elgydium®, Parodontax®, Curaprox®
Suplementos alimentares	PhytoXpert®

### 2.1.3.3. Estágio de verão

A Universidade de Coimbra oferece a possibilidade aos estudantes de realizarem estágios extracurriculares. Estes representam uma mais valia na formação, uma vez que, permite o contacto com o mundo do profissional antes do final do percurso académico. O

estágio de verão possibilitou um primeiro contacto com a realidade vivida na farmácia comunitária e a aquisição de conhecimentos fundamentais para o estágio curricular.

#### **2.1.3.4. Oportunidade de emprego**

A Farmácia Castro Rodrigues ofereceu a oportunidade de iniciar a atividade profissional com eles devido ao estágio realizado e evolução ao longo do mesmo.

#### **2.1.4. Ameaças**

##### **2.1.4.1. Prescrições manuais**

Atualmente, a maioria das prescrições médicas já são feitas por via eletrónica. A desmaterialização das receitas permite uma maior segurança para os profissionais de saúde e diminuição dos erros de dispensa, a nível do fármaco, da dosagem e da forma farmacêutica. Contudo, ainda é possível a prescrição de medicamentos por via manual nas seguintes situações: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio, outras situações (máximo de 40 receitas por mês). Estas receitas estão sujeitas à interpretação da caligrafia, muitas vezes pouco perceptível, pelo profissional que vai dispensar os fármacos, podendo resultar na venda da medicação errada e consequentemente colocar em risco a vida do doente.

##### **2.1.4.2. MSRM sem prescrição médica**

O uso correto e racional dos medicamentos é um objetivo e responsabilidade dos farmacêuticos. Porém, atualmente, existem farmácias que vendem qualquer tipo de medicamento sem receita médica. Esta prática levou à banalização dos fármacos e utilizações abusivas e não seguras.

Diariamente são solicitados MSRM sem a devida prescrição. Estes casos carecem de uma avaliação da situação. Primeiro, perceber que fármaco se trata pois há vários que, legalmente, não é possível a cedência, como antibióticos, benzodiazepinas, psicotrópicos, estupefacientes e injetáveis. Caso se trate uma medicação habitual, analisar se a patologia associada está controlada e quando será a próxima consulta. Muitas vezes, a falta de receita está associada a prescrição em quantidade insuficiente para o intervalo entre consultas ou por cancelamentos consecutivos destas. No caso de se tratarem de doentes com, por

exemplo, hipertensão, hipercolesterolemia, asma ou diabetes, situações em a falta de medicação pode afetar o tratamento e, conseqüentemente, o controle das mesmas, é feita uma venda suspensa. Esta tem um prazo de 30 dias, a contar a partir do dia da emissão da fatura, para regularização.

#### **2.1.4.3. Locais de venda de MNSRM**

Segundo o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto <sup>13</sup> “O Governo considera que alguns medicamentos para uso humano, concretamente os que não necessitam de receita médica, vulgarmente designados por MNSRM, podem ser comercializados fora das farmácias, dados os benefícios proporcionados aos consumidores por esse alargamento, quer em termos de acessibilidade facultada pelo aumento do número de pontos de venda quer em termos de preço.”. Embora estes fármacos não necessitem de prescrição, eles apresentam riscos quando administrados sem qualquer tipo de indicação. Em vários destes locais autorizados a vender MNSRM, não se encontra alguém com formação adequada para o devido aconselhamento, o que se pode tornar não seguro, uma vez que, existe medicamentos contraindicados em certas situações.

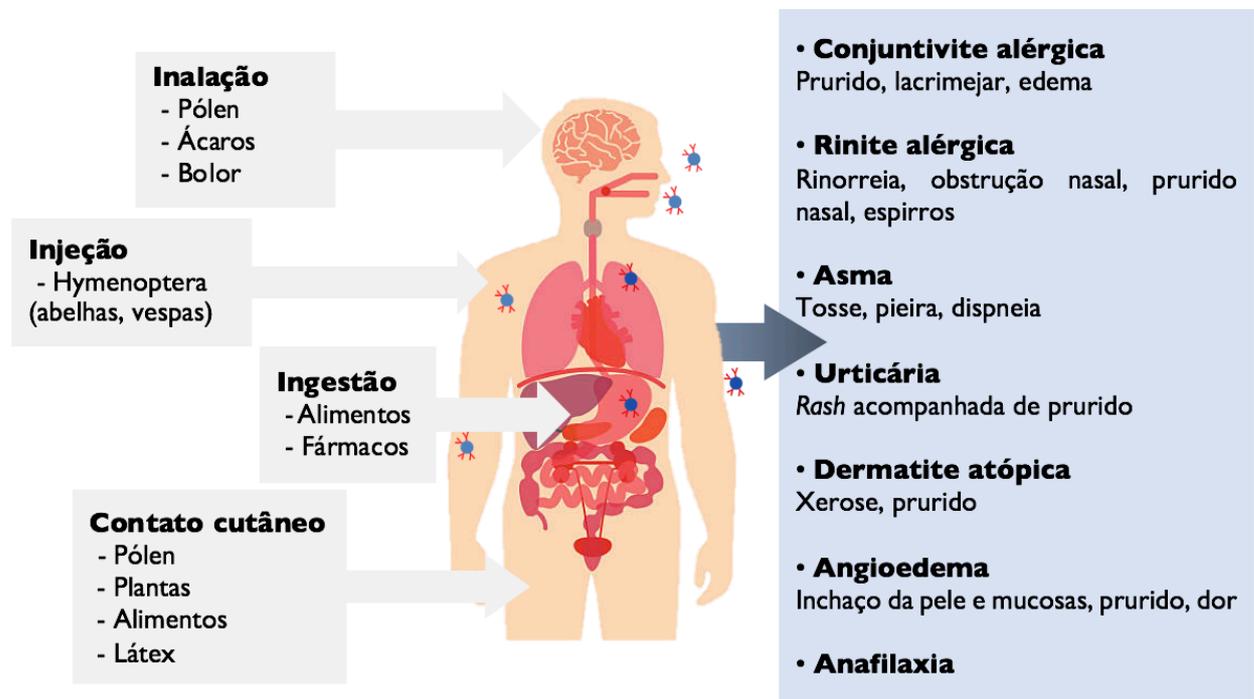
Para além dos problemas de segurança, os espaços de venda de MNSRM conseguem praticar preços que as farmácias não conseguem retirar margem de lucro caso vendessem por igual valor, o que resulta muitas vezes na perda de vendas. Esta situação é bastante comum na Farmácia Castro Rodrigues, uma vez que, no mesmo centro comercial, existe uma parafarmácia.

**IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA COM EXTRATOS  
ALERGÉNICOS**

### 3. IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA COM EXTRATOS ALERGÉNICOS

#### 3.1. Alergia

Nas últimas décadas, a prevalência de alergias tem vindo a aumentar exponencialmente. A alergia caracteriza-se por uma resposta do sistema imunitário (SI) a um alérgeno, molécula estranha ao organismo <sup>14</sup>. As manifestações clínicas desta e sintomas associados (Figura 1) são independentes da via de exposição ao alérgeno pois podem ser afetados vários tecidos <sup>14</sup>.



**Figura 1:** Vias de exposição a alérgenos e possíveis manifestações clínicas e sintomas (adaptada do artigo de revisão de LARSEN *et al.*)<sup>14</sup>.

Uma reação alérgica começa por sensibilização e formação de células memória e, numa fase final, ocorre inflamação <sup>15</sup>.

Quando ocorre exposição ao alérgeno pela primeira vez, este liga-se a células dendríticas e é apresentado às “células T naïve” que por sua vez se diferenciam em Th2. Estas produzem interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13) que estimulam a produção da imunoglobulina E (IgE) pelas células B, específica para o alérgeno. A IgE secretada na circulação sanguínea liga-se ao recetor de alta afinidade da região Fc da imunoglobulina E (FcεRI), que se encontra na superfície de mastócitos e basófilos (células efetoras). Todo este processo torna o indivíduo sensível ao alérgeno <sup>15</sup>.

Se ocorrer novamente exposição ao mesmo alérgeno, este liga-se às moléculas de IgE presentes nos mastócitos e basófilos, o que leva à ativação destas células e consequente desgranulação, durante este processo ocorre libertação de mediadores inflamatórios, como histamina, protéases, leucotrienos e citocinas, nos tecidos que provocam os sintomas associados a uma reação alérgica, como rinorreia, urticaria, dispneia, anafilaxia, mediante o órgão alvo. As células Th2 são capazes de produzir citocinas inflamatórias que também desencadeiam os sintomas anteriormente descritos. Nesta fase, as células Th1 também estão envolvidas e levam à apoptose de células epiteliais, músculo liso e queratinócitos <sup>15</sup>.

Atualmente, o controlo das alergias passa por educação do doente, evitar o contacto com o alérgeno e farmacoterapia para alívio dos sintomas, frequentemente insuficiente. A exposição ao alérgeno e consequente sintomatologia é, por diversas vezes, inevitável ou, até mesmo, acidental. A qualidade de vida é claramente reduzida pelas alergias, afetando desde a saúde mental e física à vida social e à produtividade <sup>14,16</sup>.

### 3.2. Imunoterapia específica

No início do século XX, o médico britânico Leonard Noon (Figura 2) deu os primeiros passos para o desenvolvimento da imunoterapia específica (ITE) com extratos alérgénicos ao inocular subcutaneamente extratos de pólen de gramíneas com o intuito de melhorar os sintomas da chamada febre-dos-fenos <sup>18,19</sup>, o seu trabalho foi posteriormente continuado pelo seu colega John Freeman.



**Figura 2:** Leonard Noon <sup>17</sup>

ITE é o único tratamento, até ao momento, de alergias mediadas pela IgE, que altera o desenvolvimento da doença alérgica e resposta do sistema SI ao induzir tolerância imunológica <sup>14, 18, 20</sup>. Esta técnica consiste na administração de quantidades progressivamente maiores, até à dose de manutenção, do extrato do alérgeno no doente, com o objetivo de aliviar os sintomas ou, até mesmo, eliminá-los, no caso de ocorrer uma futura exposição <sup>21</sup>.

Para considerar este tipo de tratamento é necessário confirmar que se trata de uma doença alérgica mediada por anticorpos IgE. Quando existe a suspeita de alergia, o teste

cutâneo – teste *in vivo* – é o primeiro método de diagnóstico recomendado. Este teste consiste na resposta local após uma picada com o alérgeno em estudo, caso o doente possua anticorpos vai ocorrer a formação de uma pápula, com prurido e eritema. Uma outra opção é realizar análise sérica para pesquisa do IgE específica – teste *in vitro* <sup>20,22</sup>. Estes testes também são utilizados para determinar os resultados da ITE <sup>20</sup>.

### **3.2.1. Mecanismo**

O mecanismo da ITE ainda não está totalmente esclarecido, e continua a ser alvo de vários estudos para melhor entender todo o processo e consequentemente melhorar a técnica.

Primeiro, ocorre a indução de células T reguladoras ( $T_{reg}$ ), estas induzem tolerância <sup>16,23</sup>, este efeito é conseguido pela sua ação em várias frentes. Estas produzem IL-10, uma citocina anti-inflamatória, e TGF- $\beta$  que por sua vez diminuem a atividade das células efectoras (mastócitos e basófilos), suprimem a resposta imune tipo Th2, reduzem a produção de IgE e induzem a produção de IgG4 <sup>16</sup>. A IgG4 compete com a IgE e captura o alérgeno antes que este chegue à célula efectora e que todo o mecanismo alérgico seja desencadeado <sup>16</sup>. As  $T_{reg}$  suprimem ainda as células dendríticas (CD) inflamatórias, o que evita a produção de células efectoras, e induzem células dendríticas capazes de expressarem IL-10 e TGF- $\beta$ .

As células B reguladoras ( $B_{reg}$ ), que também são induzidas, têm um papel fundamental na tolerância periférica, após a ITE, promovendo a produção de IL-10 e consequentemente de IgG4, e leva ainda a uma redução das células T efectoras <sup>15,16</sup>.

### **3.2.2. Vias de administração**

#### **3.2.2.1. Imunoterapia subcutânea (ITSC)**

A primeira e mais utilizada via é a subcutânea, sendo já utilizada há décadas. Na ITSC, as células dendríticas (CD) imaturas, presentes no tecido subcutâneo, captam o antígeno e dirigem-no para os nódulos linfáticos onde há indução das Treg <sup>24</sup>, como descrito anteriormente, levam a um aumento da tolerância ao alérgeno. Embora esta via de administração apresente sucesso, está associada a várias reações adversas locais e sistêmicas e requer monitorização por profissionais treinados <sup>25</sup>. Por estas razões, o desenvolvimento

de vias alternativas mais seguras e de fácil administração é essencial.

### **3.2.2.2. Imunoterapia sublingual (ITSL)**

A imunoterapia sublingual é uma via utilizada mais recentemente em vários países, que consiste em colocar um comprimido ou um líquido debaixo da língua durante alguns minutos. Neste caso o alérgeno é capturado pelas células de Langerhans (CL) da mucosa oral e transportado para os nódulos linfáticos locais, levando à produção de IL-10 e TGF- $\beta$ <sup>24</sup>. Esta constitui uma via de administração alternativa à subcutânea, apresentando efetividade e segurança. Porém, ainda carece de padronização visto existir discrepâncias entre os estudos, em termos de dose, frequência e duração<sup>25</sup>.

### **3.2.2.3. Imunoterapia oral (ITO)**

Na imunoterapia oral a indução das células Treg ocorre quando o antígeno chega aos nódulos linfáticos após ter atravessado a camada epitelial do intestino e se ligar a células dendríticas o que leva à produção de IL-10 e TGF- $\beta$ , ocorre também a produção de IgG4 e IgA pelas células B<sup>24</sup>. A tolerância é conseguida através da ingestão do alérgeno em quantidades progressivamente maiores em cada sessão de tratamento, o objetivo passa por aumentar a quantidade do alérgeno necessária para despoletar uma reação do SI<sup>26</sup>. A ITO tem sido principalmente estabelecida em protocolos de tratamento de alergia alimentar, exibindo resultados positivos. No entanto, está ligada a reações adversas sistêmicas como prurido na orofaringe, urticaria, angioedema, problemas gastrointestinais e reações anafiláticas, que podem comprometer a conclusão do tratamento<sup>25,26</sup>.

### **3.2.2.4. Imunoterapia epicutânea (ITEP)**

A base da imunoterapia epicutânea consiste no contato prolongado do alérgeno com a pele. O mecanismo apontado para esta técnica consiste na ligação do antígeno às CL no estrato córneo, sendo posteriormente transportados para os nódulos linfáticos, onde estas induzem Treg<sup>24</sup>. Esta via de administração tem despertado interesse por ser menos invasiva e mais segura, sendo a única reação apontada eczema no local de aplicação<sup>27</sup>. O risco diminuído de ocorrerem reações adversas, principalmente sistêmicas, deve-se ao facto da epiderme não ser vascularizada<sup>25</sup>.

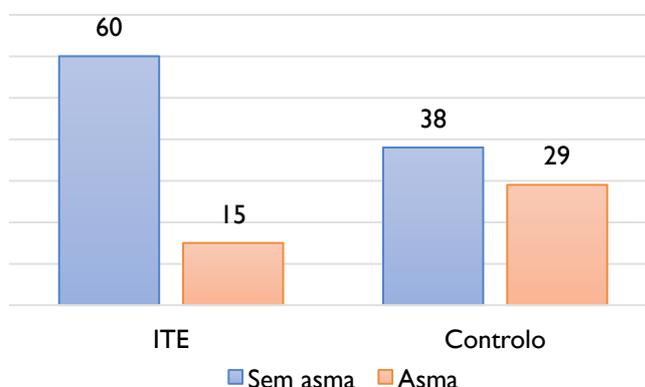
### 3.2.3. Exemplos de aplicação

#### 3.2.3.1. Prevenção

A possibilidade de prevenir o desenvolvimento de alergias seria algo benéfico tanto para pessoas saudáveis como para evitar evolução de outras doenças alérgicas em pessoas já afetadas <sup>28</sup>.

Os estudos realizados até ao momento não demonstraram provas robustas de uma redução significativa do risco de desenvolver novas doenças alérgicas após os doentes serem submetidos a ITE <sup>29</sup>. No entanto, apontaram uma redução de probabilidade de doentes com rinite alérgica (RA) desenvolverem asma a curto prazo. Estes resultados são promissores, uma vez que, existe uma forte correlação entre crianças com RA se tornarem asmáticas <sup>28</sup>. Os resultados mais promissores foram obtidos através, principalmente, de ITSC, mas também de ITSL.

No estudo de NIGGEMANN *et al.* <sup>30</sup> foram seguidas 183 crianças com alergia a pólen – rinite e conjuntivite alérgica – durante 3 anos enquanto eram submetidas a ITSC e 2 anos após terminarem o tratamento. O objetivo seria analisar os resultados obtidos com a imunoterapia e saber se a longo prazo teria influência na prevenção de asma. No final da investigação, concluíram que houve uma redução significativa dos sintomas alérgicos e um aumento de tolerância quando expostos ao alérgeno, estes resultados mantiveram-se mesmo após o termo do tratamento. Após os 5 anos, das 75 crianças que foram submetidas a ITE, apenas 15 desenvolveram asma, enquanto que das 67 de controlo, 29 tornaram-se asmáticas (Figura 3). Estes resultados demonstram que imunoterapia pode diminuir a probabilidade de rinite e/ou conjuntivite alérgica evoluir para asma.



**Figura 3:** Número de crianças com e sem asma, dois anos após o fim de imunoterapia específica (adaptado de NIGGEMANN *et al.*) <sup>30</sup>.

### 3.2.3.2. Rinite alérgica (RA) e Asma alérgica (AA)

Os sintomas da rinite alérgica, desencadeados pela exposição ao alérgeno, são, por exemplo, rinorreia, espirros, prurido e obstrução nasal, e pode ainda afetar a região ocular – conjuntivite alérgica (CA). Sendo considerada uma doença crónica, apresenta um grande impacto na qualidade de vida e o seu controlo passa por evitar o alérgeno ou tratamento farmacológico dos sintomas com anti-histamínicos e corticosteroides nasais <sup>14</sup>. Embora a asma alérgica, caracterizada por inflamação das vias aéreas quando em contacto com um alérgeno, consiga ser controlada com medicação, broncodilatadores e corticosteroides inalados <sup>14</sup>, tratar esta doença crónica, que afeta milhões de pessoas mundialmente, seria vantajoso tanto a nível pessoal como económico <sup>31,32</sup>.

Os estudos científicos que avaliaram a efetividade da ITE em RA, CA e AA, obtiveram resultados positivos a curto prazo e alguns deles a longo. O benefício da ITE nestas doenças passa pelo alívio dos sintomas, redução da necessidade de farmacoterapia para controlo dos destes e melhoria na qualidade de vida <sup>18,31,32</sup>. A ITE já é considerada uma opção viável de tratamento de rinite, conjuntivite e asma alérgica <sup>20</sup>.

As vias de administração utilizadas nestas doenças são a subcutânea e a sublingual, sendo a segunda mais prática, sendo possível a administração em casa, e mais segura pois a probabilidade de reações adversas graves é menor <sup>32</sup>. Todavia, a ITSL apresenta uma maior duração de tratamento do que a ITSC, sendo que a primeira para obter melhores resultados são necessários mais de 5 anos enquanto que na segunda via de administração, são necessários 3-5 anos <sup>32</sup>. No caso concreto da AA, a ITSC tem demonstrado conseguir melhorar os sintomas <sup>33,34</sup> enquanto que a ITSL não tem apresentado resultados consistentes <sup>33,35</sup>.

### 3.2.3.3. Veneno

A ordem Hymenoptera inclui insetos como abelhas, vespas e formigas. A picada de um destes e consequente veneno expelido pode causar reações adversas sérias, desde urticária, dispneia, paragem cardiorrespiratória a anafilaxia. O controlo destes passa pela administração de anti-histamínicos ou adrenalina após exposição ao veneno <sup>33</sup>.

A ITSC representa uma possibilidade de tratamento, com base em fortes indícios obtidos em estudos, para reduzir a probabilidade de reações sistémicas que põem em perigo a vida dos doentes <sup>33,36</sup> e melhora significativamente a qualidade de vida, visto que os doentes não apresentam ansiedade em realizarem atividades que anteriormente temiam pelo risco de

serem picados <sup>37</sup>. Este tratamento não tem apresentado reações adversas locais consideráveis, por vezes ocorrem sistêmicas, mas sem grande severidade <sup>29,37</sup>.

#### **3.2.3.4. Alimentos**

As alergias alimentares, que são cada vez mais frequentes, têm um grande impacto no quotidiano dos doentes, chegando mesmo a constituírem um risco de vida. Estas resultam de uma resposta exacerbada e não normal do SI, causada pela IgE, a um certo alimento <sup>38</sup>. A sua prevenção passa por evitar o alimento ao qual se tem reações adversas como urticária, náuseas, vômitos, angioedema, dispneia e reações anafiláticas, e em caso de exposição, recorrer a medidas farmacológicas, por exemplo, anti-histamínicos e adrenalina. No entanto, por vezes, ocorrem exposições acidentais ao alérgeno quer por alimentos contaminados quer por falta de informação sobre os ingredientes. Estas situações representam riscos sérios para os doentes alérgicos <sup>33</sup>.

O objetivo da ITE nesta alergia é dessensibilizar o doente, aumento o seu limiar de reatividade, induzir tolerância a esse alimento. Nos últimos anos, vários estudos têm obtido resultados positivos, no sentido de conseguirem tolerância clínica a curto e longo prazo, contudo, ainda existem alguns problemas de eficácia e segurança associados a esta <sup>33,38,39</sup>.

Os estudos têm incidido em alimentos como amendoins, leite, ovos, frutos de casca rijas, frutos, dado que estes representam as alergias alimentares mais comuns.

Na revisão de CHEN e LAND <sup>37</sup>, é feita referência às três principais vias de administração de ITE que se encontram em investigação para alergias alimentares que são a via oral, sublingual e epicutânea. A ITSC nesta área tem sido posta de parte, visto ter apresentado baixa segurança em alguns estudos efetuados <sup>37</sup>. A via que tem obtido resultados muito positivos é a oral e consiste na ingestão do alimento em causa, a dose ingerida depende do protocolo seguido. Os resultados dependem fortemente da adesão à terapêutica, o que nem sempre é possível devido aos efeitos adversos associados que podem variar desde problemas gastrointestinais a anafilaxia. A ITSL utiliza pequenas doses do alérgeno o que se torna tanto uma limitação como numa vantagem, pode afetar a eficácia, mas é mais tolerada e segura quando comparada com a ITO. A administração epicutânea via *patch* tem recentemente ganho reconhecimento, tendo estudos apresentado resultados positivos no que toca a segurança e tolerância, sendo que a maioria das reações adversas são locais e facilmente controladas. No entanto, não confere o mesmo nível de proteção que as vias anteriormente referidas.

SCURLOCK <sup>26</sup>, na sua revisão, analisa os resultados de ensaios de ITO para tratar alergias a três alimentos diferentes: amendoim, ovo e leite. Estes estudos concluíram que após o tratamento, a dose do alimento tolerada aumentou, porém estes resultados apenas se mantiveram a longo prazo numa pequena percentagem dos doentes. Comparando estes dados com os obtidos com ITSL, esta via de administração não apresenta o mesmo nível de dessensibilização.

### 3.2.4 Segurança

Uma das grandes preocupações da ITE é a segurança, visto que, durante o tratamento podem ocorrer reações adversas severas que chegam a colocar em perigo a vida dos doentes. As reações com maior gravidade ocorrem minutos após a administração do alérgeno, sendo assim fundamental que esta seja feita num local apropriado e por um profissional formado, para que seja possível atuar com a maior brevidade. Caso ocorra uma reação grave, deverá haver uma avaliação do caso e verificar se será necessário um ajuste de dose ou frequência de administração ou se o tratamento deverá prosseguir, tendo em conta a relação benefício/risco associados a este <sup>20</sup>.

As reações adversas (Tabela 1) dividem-se em locais, se ocorrem no local de administração da imunoterapia específica, ou sistémicas se houver uma resposta generalizada do organismo. As reações locais são frequentes, contudo, são facilmente revertidas com a aplicação local de corticosteroides ou gelo, ou administração oral de anti-histamínicos <sup>20,22</sup>. Reações sistémicas são tratadas com anti-histamínicos sistémicos, corticosteroides sistémicos ou adrenalina, dependendo da gravidade <sup>20,22</sup>. Em caso de anafilaxia, adrenalina é a primeira linha de tratamento <sup>20,40</sup>.

**Tabela 4:** Reações adversas locais e sistémicas à imunoterapia específica com extratos alérgénico.

Reações adversas à imunoterapia específica	
Locais	Sistémicas
Urticária	Urticária
Edema	Angioedema
Prurido	Sintomas gastrointestinais
	Rinite
	Asma
	Anafilaxia

### 3.2.5 Relação custo-benefício

Doenças alérgicas representam um elevado encargo financeiro tanto a nível pessoal como do sistema de saúde. Os custos associados a diagnósticos e tratamentos derivam da cronicidade e elevada prevalência destas patologias <sup>20</sup>.

Devido à heterogeneidade de metodologias e qualidade dos estudos, a informação relativa ao custo-eficácia é limitada. Porém, tendo em consideração os resultados dos mesmos, é possível depreender que a ITE representa uma relação custo-benefício favorável, visto poder levar a uma redução de custos uma vez que diminui a utilização de medicamentos, o número de hospitalizações e consultas de ambulatório, evolução de doenças e leva a um aumento na produtividade e qualidade de vida <sup>14,41</sup>.

### 3.2.6 Futuro

A ITE ainda se encontra longe de ser uma técnica perfeita e carece de mais investigação por diversas razões. Primeiro, ainda tem muitos riscos associados, sendo necessário aprofundar certos parâmetros, como os mecanismos de ação, doses e vias de administração, com vista a aumentar a segurança desta prática <sup>18</sup>.

O desenvolvimento de biomarcadores poderá solucionar diversos problemas, incluindo, a seleção de doentes, uma vez que, atualmente, a ITE não apresenta o mesmo nível de efetividade e segurança para todos, bem como fazer uma monitorização durante e após o tratamento <sup>18,42</sup>.

Os resultados de ITE a longo prazo que se encontram disponíveis são escassos, porém, estes são essenciais para a compreensão das alterações que ocorrem no SI após a ITE <sup>18</sup>.

Encontram-se diversos estudos em curso para o desenvolvimento de adjuvantes. Estes têm como objetivo induzir a resposta imune Th1 e suprimir a Th2, e amplificar a resposta imune primária à ITE recorrendo a menores doses de alérgeno. As grandes vantagens de adjuvantes são a melhoria do perfil de segurança, aumento da eficácia e redução de custos <sup>21</sup>.

## 4. Conclusões

Os estágios curriculares, tanto em farmácia hospitalar como comunitária, permitiram a aplicação dos conhecimentos adquiridos nas várias áreas de formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este contacto com o mundo profissional demonstrou a importância da constante atualização dos mesmos, visto que, o mundo da saúde está em permanente mudança.

A autonomia concedida durante o estágio nos SF do HGO, demonstrou-se vantajosa em todo o processo de aprendizagem pois possibilitou contactar diretamente com todas as funções e responsabilidades de um farmacêutico hospitalar. Nestes dois meses, foi possível entender que para um funcionamento de qualidade têm que ser estabelecidas relações entre profissionais de saúde tendo vista o melhor interesse do doente.

A falta de farmacêuticos em hospitais não permite aprofundar áreas de intervenção como reconciliação da terapêutica, farmacocinética e visitas clínicas, áreas estas que são fundamentais para uma uso racional e seguro de medicamentos.

A experiência em farmácia comunitária revelou-se fundamental à consolidação dos conhecimentos já obtidos, devido à possibilidade de os aplicar num contexto real e promover o desenvolvimento das aptidões necessárias para o contacto com os clientes. A equipa da farmácia CR teve também um papel chave no crescimento tanto profissional como pessoal.

A farmácia torna-se muitas vezes o primeiro local a que a população recorre à procura de aconselhamento, o que torna o papel do farmacêutico de extrema responsabilidade para com a saúde pública.

A imunoterapia específica com extratos alérgicos surgiu da necessidade de aliviar ou eliminar por completo os sintomas associados às alergias com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes. Esta é uma prática já utilizada em vários países, no entanto, ainda são necessários vários anos de investigação para aperfeiçoar a técnica, de modo a diminuir o seu risco de reações adversas associado.

A primeira linha de tratamento de alergias, passa sempre por evitar ou reduzir a exposição ao alérgeno. Se mesmo assim não é possível controlar os sintomas alérgicos, tem que haver a instituição de farmacoterapia. Quando se pondera a IE para um certo caso é necessário ter em consideração todos os benefícios, riscos e custos das opções de tratamento e as preferências do doente. Mesmo após o início desta terapêutica, é fundamental avaliar, com base na evolução da doença e reações adversas, se é o tratamento indicado.

## 5. Referências bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (1998) Available at: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf). (Accessed: 6th May 2018).
2. HGO. Hospital Garcia de Orta, EPE. Available at: <http://www.hgo.pt>. (Accessed: 10th February 2018).
3. INFARMED I.P. Regimes excecionais de comparticipação. Available at: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>. (Accessed: 17th February 2018).
4. INFARMED I.P. Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro. *Legis. Farm. Compil.* (2011) 6–9.
5. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Circular Normativa 23/DSR - Fornecimento de fórmula para lactentes em mães infectadas pelo vírus VIH. (2009).
6. HARRIS, D. L., WESTON, P. J., SIGNAL, M., CHASE, J. G. & HARDING, J. E. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **382**, (2013) 2077–2083.
7. HEGARTY, J. E. et al. Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Med.* **13**, (2016) 1–19.
8. EMA. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Atezolimumab. (2010) 1–29.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. *Diário República*, 2.ª série, n.º 145, 30 julho 2014 (2014) 2–4.
10. GLINTT. Sifarma. Available at: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>. (Accessed: 2nd June 2018)
11. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de Janeiro. *Diário da República*, 1.ª série (1993) 234–52.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. *Diário da República* n.º 95/2004, Série I-A (2004) 1–4.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. *Diário República*, 1.ª série, n.º 156 (2005) 4763–4765.
14. LARSEN, J. N., BROGE, L. & JACOBI, H. Allergy immunotherapy: The future of allergy treatment. *Drug Discov. Today* **21**, (2016) 26–37.

15. FUJITA, H., SOYKA, M. B., AKDIS, M. & AKDIS, C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin. Transl. Allergy* **2**, (2012).
16. SATITSUKSANOVA, P., ANNA, G., JANSEN, K., VEEN, W. VAN DE & AKDIS, M. Modified Allergens for Immunotherapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **18**, (2018).
17. FREEMAN, J. *International Archives of Allergy and Immunology.* **4**, (1953) 282–284.
18. JUTEL, M., KOSOWSKA, A. & SMOLINSKA, S. Allergen Immunotherapy: Past, Present, and Future. *Allergy. Asthma Immunol. Res.* **8**, (2016) 191.
19. JAMES, C. & BERNSTEIN, D. I. Allergen immunotherapy: An updated review of safety. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **17**, (2017) 55–59.
20. GRUPO DE FARMACOTERAPIA DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Normas de Orientação Terapêutica. *Rev. Portuguesa Imunoalergologia* **19**, (2011) 199–213.
21. RAJAKULENDRAN, M., THAM, E. H., SOH, J. Y. & VAN BEVER, H. Novel strategies in immunotherapy for allergic diseases. *Asia Pac. Allergy* **8**, (2018) e14.
22. MÉDICOS, C. I. O. DOS. Manual de Boas Práticas Procedimentos diagnóstico / tratamento em Imunoalergologia. (2011) 2011.
23. AKDIS, C. A. & AKDIS, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ. J.* **8**, (2015) 1–12.
24. FEUILLE, E. & NOWAK-WĘGRZYN, A. Allergen-Specific Immunotherapies for Food Allergy. *Allergy. Asthma Immunol. Res.* **10**, (2018) 189–206.
25. HOCHFELDER, J. L. & PONDA, P. Allergen immunotherapy: routes, safety, efficacy, and mode of action. *ImmunoTargets Ther.* **2**, (2013) 61–71.
26. SCURLOCK, A. M. Oral and Sublingual Immunotherapy for Treatment of IgE-Mediated Food Allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* (2018).
27. MOINGEON, P. & MASCARELL, L. Novel Routes for Allergen Immunotherapy. *Immunotherapy* **4**, (2012) 201–212.
28. KRISTIANSEN, M. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* **28**, (2017) 18–29.
29. MARTIGNAGO, I., INCORVAIA, C. & RIDOLO, E. Preventive actions of allergen immunotherapy: The facts and the effects in search of evidence. *Clin. Mol. Allergy* **15**, (2017) 11–15.
30. NIGGEMANN, B. et al. Five-year follow-up on the PAT study: Specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*: **61**, (2006) 855–859.
31. EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. Allergen Immunotherapy Guidelines. (2017).

32. ROXBURY, C. R. & LIN, S. Y. Efficacy and Safety of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma. *Otolaryngol. Clin. NA* (2017).
33. EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. *Allergen Immunotherapy Guidelines*. (2017).
34. ABRAMSON, M. J., PUY, R. M. & WEINER, J. M. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2010).
35. NORMANSELL, R., KM, K. & AL, B. Sublingual immunotherapy for asthma ( Review ). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2015).
36. BOYLE, R. J. et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, (2012).
37. CHEN, M. & LAND, M. The current state of food allergy therapeutics. *Hum. Vaccin. Immunother.* **13**, (2017) 2434–2442.
38. IWEALA, O., CHOUDHARY, S. K. & COMMINS, S. P. Food allergy. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **20**, (2018).
39. PECORA, V., MENNINI, M. & CALANDRELLI, V. How to actively treat food allergy. (2018)
40. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Anafilaxia: Abordagem Clínica. *Norma Orientação Clínica nº 014/2012, atualizada a 18/12/2014* (2014) 1–20.
41. ASARIA, M. et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis , asthma , food allergy and venom allergy : A systematic overview. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2017) 269–283 doi:10.1111/all.13254.
42. HOFFMANN, H. J. et al. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **72**, (2017) 1022–1034.
43. RINI, B. How Your Own Immune System Can Be Used to Fight Cancer. (2015) Available at: <https://health.clevelandclinic.org/how-your-own-immune-system-can-be-used-to-fight-cancer/>. (Accessed: 9th June 2018) - Foto de capa.

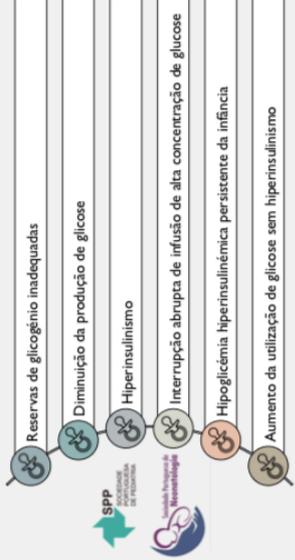
**AB 9L C**

# Anexo: Trabalho de farmacotecnia “Gel de dextrose 40%”.

## HIPOGLICÉMIA NEONATAL



## HIPOGLICÉMIA NEONATAL -CAUSAS-



- Reservas de glicogénio inadequadas
- Diminuição da produção de glicose
- Hiperinsulinismo
- Interrupção abrupta de infusão de alta concentração de glicose
- Hipoglicémia hiperinsulinémica persistente da infância
- Aumento da utilização de glicose sem hiperinsulinismo



 • U • C • FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas  
Estágio Curricular – Farmácia Hospitalar

## GEL DE DEXTROSE 40%

### Hipoglicémia Neonatal

Mariana Santos



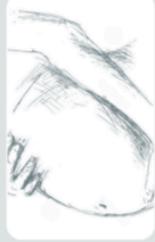
## HIPOGLICÉMIA NEONATAL

Glicose sérica  
< 45 mg/dL  
< 2,6 mmol/L

- RN >34 semanas:
  - <24 horas de vida – 30-35 mg/dL (45 mg/dL após alimentação)
  - 24 horas de vida – 45 mg/dL
- RN sintomático, doente ou prematuro – 45-50 mg/dL
- RN assintomático com factores de risco – 36 mg/dL
- Qualquer RN com níveis de glicémia < 20-25 mg/dl – glicose ev



## HIPOGLICÉMIA NEONATAL - SITUAÇÕES DE RISCO.



Diabetes  
Pré-eclâmpsia  
Toxicodipêndia  
Tocolítics beta-agonistas  
Antidiabéticos orais  
Administração de glicose durante o parto



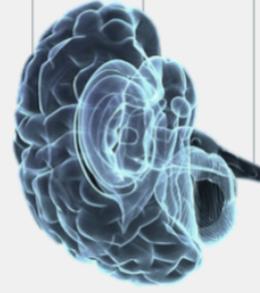
Pré-termo  
Recusa alimentar  
Ação de tratamento intra-uterino  
Grande/Livre para a idade gestacional  
Hipersulfúrio peristaltico  
Hipovolemia perinatal  
Sépsis  
Hipotermia  
Politemia  
Administração de insulina  
Malformações cardíacas  
Doenças metabólicas



## HIPOGLICÉMIA NEONATAL - SINAIS E SINTOMAS.



## HIPOGLICÉMIA NEONATAL - PERIGOS.



Difícies  
Neurológicos

Lesão  
Cerebral

Séquelas  
Neurodesenvolvimento



## HIPOGLICÉMIA NEONATAL - PREVENÇÃO/TRATAMENTO.



Alimentação



Glucose endovenosa



Gel de dextrose





## GEL DE DEXTROSE 40%



**Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial** Deborah L Harris, Philip J Weston, Joanna Elizabeth Hegarty, Jane Elizabeth Harding, Gregory David Gamble, Christine Anne Crowther, Richard Edlin, Jane Trill (the Pre-POD Study) *Lancet* 2010; 375: 1873-1881

### Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia - The Sugar Babies Study - I

- 237 babies (119 – placebo gel, 118 – dextrose gel)
- Dose: 200 mg/kg (0.5 mL/kg) – up to 6 doses over 48 hours
- "Treatment with 40% dextrose gel 200 mg/kg was more effective than feeding alone for reversal of neonatal hypoglycaemia in at-risk late preterm and term babies in the first 48 h after birth."
- "Dextrose gel should be considered for first-line management of late preterm and term hypoglycaemic babies in the first 48 h after birth."

### Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia 2

- 415 babies (138 – placebo gel, 277 – dextrose gel)
- Two doses: 0.5 ml/kg = 200 mg/kg or 1 ml/kg = 400 mg/kg
- Study gel was massaged into the buccal mucosa, either once at 1 h of age (0.5 ml/kg or 1 ml/kg) or an additional three times (0.5 ml/kg) before feeds in the first 12 h
- "Our findings show that the most effective and well-tolerated dose of prophylactic oral dextrose gel to reduce the incidence of neonatal hypoglycaemia in babies born at risk but without indication for a NICU admission is **200 mg/kg** (0.5 ml/kg of 40% oral dextrose gel)."



	Dextrose gel (n=118)	Placebo gel (n=119)	Relative risk or median difference (95% CI)	p-value
Values of study gel (ml/kg)	0.81 (0.42-1.48)	0.97 (0.42-1.48)	0.80 (-0.31 to 1.92)	0.42
Treatment failures	16 (14%)	29 (24%)	0.57 (0.33 to 0.98)	0.04
Dextrose administered as:				
Study gel	108 (92%)	108 (90%)	-	-
Dose (mg/kg)	0.10 (2-48)	0	-	-
Open-baby gel*	6 (5%)	13 (11%)	0.47 (0.18 to 1.18)	0.16
Other (mg/kg)	0.0 (0-0.6)	0.4 (0.0-0.6)	0.14 (0.00 to 0.30)	0.03
Feeding methods	7 (6%)	13 (11%)	0.44 (0.23 to 0.71)	0.04
Dose (mg/kg)	0.0 (0-2.8)	0.2 (0.0-1.0)	0.00 (-1.00 to 0.20)	0.96
Interventions and/or				
Insulin	8 (7%)	0 (0%)	0.47 (0.21 to 1.06)	0.09
Dose (mg/kg)	0.0 (0-0.8)	0.0 (0-0.8)	0.21 (0.03 to 0.39)	0.03
Other (mg/kg)	7 (6%)	13 (11%)	0.34 (0.15 to 0.53)	0.00
Total dextrose from sources other than study gel†	12 (10%)	28 (24%)	0.43 (0.23 to 0.81)	0.03
Insulin	4 (10-20.8)	0 (0-0.8)	0.28 (0.13 to 0.51)	0.01
Dose (mg/kg)	0.0 (0-0.7)	0.0 (0-0.7)	0.10 (0.00 to 0.21)	0.04
Other (mg/kg)	8 (10-20.8)	28 (24%)	0.23 (0.15 to 0.32)	<0.0001
Feeding				
Breastfed babies	132 (11%)	133 (11%)	1.00 (0.94 to 1.06)	0.99
Feeds per baby	13 (1-29)	13 (1-34)	-0.06 (-1.00 to 0.90)	0.36
Volume (mL)	100 (20-210)	97 (20-210)	1.04 (0.93 to 1.17)	0.60
Volume (mL per kg per day)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.00 (0.93 to 1.07)	0.97
Volume (kg)	2.4 (0.2-9.6)	4.7 (0.4-24.6)	1.07 (0.84 to 1.37)	0.03
Babies receiving breast feeds	68 (58%)	77 (65%)	0.95 (0.77 to 1.18)	0.69
Feeds per baby	7 (1-20)	10 (1-34)	2.00 (0.90 to 4.00)	0.04
Volume (mL/kg)	4 (1-16)	5 (1-20)	1.28 (0.73 to 2.19)	0.04
Admission to NICU	45 (38%)	53 (45%)	0.82 (0.63 to 1.07)	0.24
For hypoglycaemia (n)	16 (14%)	30 (25%)	0.54 (0.33 to 0.93)	0.03

Table 2. Primary and secondary outcomes. \*Data on 119 babies (100%); values otherwise indicated. †Data on 119 babies (100%) according to usual clinical practice after the baby had their treatment. Includes open-baby gel and interventions.

	Single Dose			Multiple Dose			Any Dose of Dextrose	Total
	Placebo	Dextrose 0.5 ml/kg	Dextrose 1 ml/kg	Placebo	Dextrose 0.5 ml/kg x 4	Dextrose 1 ml/kg x 1, 0.5 ml/kg x 3		
Number of Babies	78	73	76	88	76	138	277	186 (45)
Hypoglycaemia	20 (26%)	18 (25%)	34 (47%)	24 (28%)	27 (36%)	27 (36%)	114 (41%)	186 (45)
Age	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Age (days)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
First Dextrose Gel	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Admission to NICU	10 (13%)	9 (12%)	19 (26%)	11 (13%)	14 (18%)	14 (18%)	48 (17%)	78 (20%)
Admission to NICU for hypoglycaemia	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	11 (4%)	23 (6%)
Admission to NICU for other reasons	9 (12%)	8 (11%)	16 (22%)	10 (12%)	12 (16%)	12 (16%)	37 (13%)	55 (15%)
Open-baby gel	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other (mg/kg)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Interventions and/or								
Insulin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dose (mg/kg)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other (mg/kg)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total dextrose from sources other than study gel†	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insulin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dose (mg/kg)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other (mg/kg)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Feeding								
Breastfed babies	111 (143%)	111 (151%)	111 (146%)	111 (126%)	111 (146%)	111 (146%)	111 (146%)	111 (146%)
Feeds per baby	13 (1-29)	13 (1-34)	13 (1-34)	13 (1-34)	13 (1-34)	13 (1-34)	13 (1-34)	13 (1-34)
Volume (mL)	100 (20-210)	97 (20-210)	100 (20-210)	100 (20-210)	100 (20-210)	100 (20-210)	100 (20-210)	100 (20-210)
Volume (mL per kg per day)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)
Volume (kg)	2.4 (0.2-9.6)	4.7 (0.4-24.6)	2.4 (0.2-9.6)	4.7 (0.4-24.6)	2.4 (0.2-9.6)	4.7 (0.4-24.6)	2.4 (0.2-9.6)	4.7 (0.4-24.6)
Babies receiving breast feeds	68 (88%)	77 (104%)	68 (90%)	68 (78%)	77 (104%)	68 (90%)	77 (104%)	77 (104%)
Feeds per baby	7 (1-20)	10 (1-34)	7 (1-20)	7 (1-20)	10 (1-34)	7 (1-20)	10 (1-34)	7 (1-20)
Volume (mL/kg)	4 (1-16)	5 (1-20)	4 (1-16)	4 (1-16)	5 (1-20)	4 (1-16)	5 (1-20)	4 (1-16)
Admission to NICU	45 (58%)	53 (71%)	45 (58%)	45 (51%)	53 (71%)	45 (58%)	53 (71%)	53 (71%)
For hypoglycaemia (n)	16 (21%)	30 (40%)	16 (21%)	16 (18%)	30 (40%)	16 (21%)	30 (40%)	30 (40%)

## GEL DE DEXTROSE 40% - VANTAGENS -

- Apenas uma dose reduz a incidência de hipoglicémia neonatal em recém-nascidos em risco
- Mais eficaz que apenas alimentação nas primeiras 48h após parto
- Não invasivo
- Administração simples
- Bem tolerado
- Reduz separação da mãe (menos intervenções clínicas)
- Diminui admissões na UCI devido a hipoglicémia
- Não aumenta risco de rebound ou hipoglicémias recorrentes
- Baixo custo e fácil preparação



## GEL DE DEXTROSE 40% - FORMULAÇÃO -

### Teor em substância activa

• Cada 100 ml de solução contém 40g de dextrose

### Fórmula

• API  
• Querosse 40%  
• Metilcelulose 1000  
• Ácido cítrico 0,3 - 2%

### Técnica de preparação

• Preparar gel de metilcelulose\*  
• Calcular pesar e medir componentes  
• Combinar para a prova, metilcelulose à dextrose e ácido cítrico e completar volume com API

### Embalagem

• Frasco de polipropileno

### Rotulagem

• Serviço Farmacêutica Hospital Centro de Ocas  
• Cada frasco contém 1 ml de solução contendo 40 mg de dextrose  
• Identificada farmácia responsável por preparação, validação, data  
• Quantidade dispensada  
• Data de preparação/ Número do lote  
• Nome do farmacêutico responsável  
• Material de origem das embalagens  
• Conservar à temperatura ambiente

### Ensaio de verificação

• Características organolépticas  
• pH  
• Viscosidade  
• Contaminação microbiológica



## GEL DE DEXTROSE 40% - GEL DE METILCELULOSE -

### Método de preparação:

1. Pesar e/ou medir cada componente.
2. Dividir API em duas partes iguais.
3. Refrigerar metade.
4. Aquecer a outra metade até ferver. Dissolver benzoato de sódio na água.
5. Adicionar, lentamente, a metilcelulose à solução, misturando constantemente até completamente dissolvida.
6. Remover do quente e adicionar imediatamente a água fria. Continuar a misturar até se formar um gel viscoso e transparente.
7. Armazenar a preparação em recipiente apropriado.

• Esta solução é usada como agente suspensor. Uma concentração final de 0,5% de metilcelulose é normal o necessário para suspender a maioria dos fármacos. É recomendada adicionar 50% de gel de metilcelulose 1% à preparação e completar o volume com um veículo diferente, como sorbitol 70%, xarope simples, água destilada ou outro xarope.

• Neste caso, é pretendida uma concentração final de 2% de metilcelulose tendo que se preparar, inicialmente, um gel de metilcelulose 4%.

## GEL DE DEXTROSE 40% - CUSTOS -

Matéria-prima	€
Dextrose/ Glucose anidra	0,006 - 0,015 €/g
Metilcelulose 1000	0,04 - 0,08 €/g
Ácido Cítrico	0,01 €/g
Frasco propileno 250 ml	0,9% €/unidade

\* ≈ 0,50€/100 mL

• 200 mg/kg (0,5 mL/kg) / 48h ≈ 1€/recém-nascido

## GEL DE DEXTROSE 40% - FORMULAÇÕES COMERCIALIZADAS -



## GEL DE DEXTROSE 40% - SERVIÇO NEONATOLOGIA -

**Indicação:** Hipoglicémia neonatal

**Dose:** 200 mg/kg (0,5 mL/kg)

**Posologia:** Aplicar quando necessário, a dose recomendada, no máximo 6 vezes em 48 horas

**Modo de administração:** Usar luvas estéreis. Secar boca com uma compressa esterilizada. Dosar gel 200mg/kg com o auxílio de uma seringa e massajar na mucosa oral.

**Conservação:** Armazenar à temperatura ambiente, em local fresco e seco.

**Validade:** 7 dias



## GEL DE DEXTROSE 40% - SERVIÇO NEONATOLOGIA -

### Folha de Registo associada a cada prescrição/distribuição

- Identificação do doente (nome, nº processo, idade, factores de risco)
- Valores de glicémia antes e após aplicação do gel
- Aplicação — dose, frequência, quem, grau de dificuldade, como doente reagiu, observações
- Hipoglicémia resolvida? — avaliar efetividade do gel
- Necessidade de tratamento adicional — glucose endovenosa, outro tratamento
- Unidade de Cuidados Intensivos — doente foi admitido? Razão de admissão
- Efeitos Adversos
- Observações



## BIBLIOGRAFIA

- Harris DL, Weston PJ, Signal M, Chase JG, Harding JE. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (The Sugar Babies Study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382: 2077– 83.
- Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, Crowther CA, Edlin R, Alsweiler JM (2016) Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Med* 13(10): e1002155.
- Rowe, Raymond C; Shesley, Paul J; Quinn, Marian E (2009) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical Press. London.
- Secção Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. (2013) *Consenso Clínico "Hipoglicémia neonatal"*. Lisboa

