



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**“Novos fármacos antiparasitários em Medicina  
Veterinária”**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação**

**Telma Eduarda da Silva Rebelo**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre  
Co-orientador: Prof. Doutor Rui Miguel de Aguiar Pinto

**Covilhã, outubro de 2014**



“Se podemos sonhar, também podemos  
tornar nossos sonhos realidade.”

Walt Disney



**À minha família.**



# Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Samuel Silvestre, um agradecimento especial por me ter aceitado orientar, com toda a amizade, dedicação, companheirismo, confiança e paciência e por todo o apoio e disponibilidade na concretização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Rui Pinto, pela ajuda e disponibilidade fornecidas.

Ao meu orientador de estágio, Doutor João Matos, pelo apoio, companheirismo, paciência, amizade e todos os conhecimentos adquiridos. À restante equipa da Farmácia Parente, em especial ao Manuel Rodrigues e José Parente, pela simpatia e total disponibilidade que sempre tiveram para comigo.

À minha família, em especial à minha mãe, pai, filha e irmãs, por sempre me apoiarem ao longo destes cinco anos e por nunca deixarem de acreditar em mim. Aos meus avós por toda a ajuda, carinho e apoio dados. À minha restante família por toda a força e carinho.

À minha amiga de infância, Filipa Teixeira, pela disponibilidade, amizade e ajuda que me deu na concretização deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas de curso, pelo apoio, amizade, carinho, paciência e compreensão ao longo destes anos, e por nunca me deixarem ir abaixo e por me animarem em muitas situações difíceis, sem os quais eu não conseguiria ultrapassar.

A Deus e a Nossa Senhora dos Remédios por me guiarem e protegerem.



# Resumo

Este trabalho encontra-se dividido em dois capítulos. O primeiro capítulo corresponde ao estágio curricular realizado em Farmácia Comunitária e o segundo à revisão bibliográfica feita no âmbito de “Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”.

No capítulo I são descritos todos os conhecimentos adquiridos e as atividades realizadas ao longo do estágio curricular realizado em farmácia comunitária. Este estágio decorreu, no período de 3 de Fevereiro a 23 de Junho de 2014, na Farmácia Parente, em Lamego e proporcionou um contato com a prática farmacêutica, permitindo aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e conhecer a organização e funcionamento da farmácia comunitária.

No capítulo II são descritos os problemas atuais no combate aos parasitas intestinais, centrando-se nos agentes anti-helmínticos, dada a sua relevância. Adicionalmente, são abordados novos medicamentos antiparasitários e outras abordagens no controle das parasitoses veterinárias em geral e de helmintos em particular. Os helmintos são responsáveis por algumas das doenças mais prevalentes e devastadoras que acometem tanto os humanos, como os animais de companhia e de exploração, causando diversos problemas na saúde e bem-estar dos animais, bem como perdas produtivas. O controle desses parasitas torna-se, portanto, de extrema importância, assentando principalmente numa base farmacológica, nomeadamente em Medicamentos Antiparasitários (MAP). A utilização profilática de MAP em animais tem sido uma prática muito comum ao longo dos últimos anos, principalmente na pecuária, mas este uso excessivo e descontrolado de MAP originou uma resistência generalizada a todas as principais classes de MAP utilizadas hoje em dia, destacando-se a resistência aos anti-helmínticos. Para ultrapassar esta resistência é necessário um investimento renovado na descoberta de novos compostos com atividade, na utilização mais racional das classes existentes, bem como no desenvolvimento de novas abordagens.

Ao longo deste capítulo é feita referência às principais classes de MAP utilizadas atualmente, aos novos MAP que entraram recentemente no mercado, nomeadamente o emodepside (Profender<sup>®</sup>, em combinação com o praziquantel), o monepantel (Zolvix<sup>®</sup>) e o derquantel (Startect<sup>®</sup>, em combinação com a abamectina, uma lactona macrocíclica), e também a outras estratégias que estão em desenvolvimento para controlar os parasitas, tais como as combinações de fármacos, o melhoramento genético e nutrição dos animais, o manejo das pastagens, a utilização de anti-helmínticos biológicos e botânicos e as vacinas antiparasitárias.

Assim, desta revisão bibliográfica, conclui-se que a descoberta de novos antiparasitários em geral, e de anti-helmínticos em particular, apesar de ser uma abordagem muito dispendiosa e que exige muito tempo e experiência, ainda continua a ser a que fornece melhores resultados no controle de parasitas. Atualmente, novas classes de anti-helmínticos estão disponíveis, mas, do mesmo modo que a resistência se desenvolveu para as classes mais antigas, inevitavelmente, também pode desenvolver-se para estas novas classes, especialmente na pecuária. Torna-se, portanto, fundamental investir na compreensão do modo como se desenvolve a resistência aos MAP, para prolongar a sua eficácia o maior tempo possível, bem como no desenvolvimento de marcadores para monitorizar o desenvolvimento de resistência. Deve-se apostar também na educação e consciencialização dos usuários finais destes produtos, os proprietários de animais, para o uso mais racional de MAP e adoção de outras medidas profiláticas e de controlo de parasitas.

## Palavras-chave

Farmácia comunitária, Animais, Helmintas, Fármacos antiparasitários, Resistência, Controle, Descoberta de fármacos.

# Abstract

This work is divided into two chapters. The first chapter corresponds to the traineeship held in a Community Pharmacy and the second to the literature review made under the subject "New antiparasitic drugs in Veterinary Medicine".

Chapter I describes all the knowledge acquired and activities performed during the traineeship held in a Community Pharmacy. This traineeship was held between February 3 to June 23, 2014, at "Farmácia Parente", in Lamego and provided a contact with the pharmaceutical practice, allowing to apply and consolidate knowledge gained throughout the Pharmaceutical Sciences studies and know the organization and functioning of a community pharmacy.

Chapter II describes the current problems in combating intestinal parasites with focus on helminths due to their relevance. In addition, the development of new antiparasitic drugs in general and anti-helminths in particular as well as other approaches to its control are also considered. Helminths are responsible for some of the most prevalent and devastating diseases that affect both humans and animals, causing many problems in the health and welfare of animals as well as production losses. The control of these parasites therefore becomes extremely important, and is mainly relying on a pharmacological basis, particularly with Antiparasitic Drugs (APD). The prophylactic use of APD in animals has been a very common practice over the last few years, mainly on livestock, but its excessive and uncontrolled use caused a general resistance to all major classes of APD used today, especially the resistance to anthelmintics drugs. To overcome this resistance is required a renewed investment in the discovery of new compounds with activity, in the most efficient use of existing classes, as well as the development of new approaches.

Throughout this chapter reference is made to the major classes of APD currently used, to the new APD that recently entered the market, including emodepside (Profender<sup>®</sup>, in combination with praziquantel), monepantel (Zolvix<sup>®</sup>) and derquantel (Startect<sup>®</sup>, in combination with the macrocyclic lactone, abamectin), and also to other strategies that are being developed to control parasites, such as, drug combinations, genetic improvement and nutrition of animals, pasture management, the use of biological and botanical anthelmintics and antiparasitic vaccines.

Thus, with this literature review, it can be concluded that the discovery of new anthelmintics, despite being a very expensive approach and requiring a lot of time and experience, still remains the approach that gives the best results in controlling parasites. Today, new classes of anthelmintics are available, but similarly to that happened to the older

classes, inevitably, resistance can develop against these new classes, especially in livestock. It is therefore essential to invest in the comprehension of how resistance to APD develops, to prolong its effectiveness as long as possible, as well as the development of markers to monitor its development. A focus should also be done on education and awareness of the end users of these products, animal owners, to a more rational use of APD and adoption of other prophylactic and parasites control measures.

## Keywords

Community Pharmacy, Animals, Helminths, Antiparasitic drugs, Resistance, Control, Drug discovery.

# Índice

Capítulo I - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Organização da Farmácia Parente	2
2.1. Composição do quadro de pessoal da Farmácia	2
2.1.1. Funções de cada um dos elementos	2
2.2. Espaço físico da Farmácia e suas divisões funcionais	5
2.2.1. Localização da Farmácia	5
2.2.2. Espaço Físico da Farmácia	5
2.2.3. Elementos exteriores e interiores distintivos da Farmácia	7
2.2.3.1. Elementos exteriores	7
2.2.3.2. Elementos interiores	7
2.2.4. Equipamentos gerais e específicos da Farmácia	8
2.2.5. Aplicação informática utilizada	8
2.2.6. Realização de tarefas sem apoio informático	9
2.2.7. Legislação aplicável ao quotidiano da Farmácia Comunitária	9
3. Informação e Documentação Científica	9
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	10
4.1. Definições	10
4.2. Gamas de produtos de saúde disponíveis na Farmácia	11
5. Aprovisionamento e Armazenamento	12
5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor	12
5.2. Critérios de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde	13
5.3. Critérios de armazenamento e sua aplicação	13
5.4. Determinação do ponto da encomenda	14
5.5. Elaboração, transmissão, receção e conferência de uma encomenda	15
5.6. Motivos que justificam uma devolução e seu processamento	16
5.7. Aplicação das margens legais de comercialização na marcação de preços	16
5.8. Controlo de prazos de validade	17
6. Interação Farmacêutico- Utente-Medicamento	17
6.1. Princípios éticos que devem nortear a interação com o utente	18
6.2. Postura e linguagem adequada ao nível sociocultural do utente	19
6.3. Prestar informação verbal e escrita ao utente, relativamente à posologia e ao modo de administração dos medicamentos	19
6.4. Reconhecer como e quando transmitir ao utente informação relativa a precauções de utilização e contra-indicações	19
6.5. Investigar a ocorrência de interações, efeitos indesejáveis e reações	20

adversas dos medicamentos	
6.6.Promover e aplicar os princípios da farmacovigilância	20
6.7.Promover a conservação adequada dos medicamentos no domicílio	20
6.8.Providenciar o correto reencaminhamento dos medicamentos fora de uso	21
7. Dispensa de medicamentos	21
7.1.Leitura das prescrições médicas, receção administrativa e confirmação da sua validade/autenticidade	21
7.2.Avaliação e interpretação da prescrição médica, reconciliando as intenções do prescriptor com o problema de saúde apresentado pelo doente	23
7.3.Símbolos médicos mais comuns nas prescrições	23
7.4.Posologia e o modo de administração dos medicamentos dispensados	24
7.5.Transmissão de informação relacionada com precauções e contraindicações	24
7.6.Dispensa de um medicamento sujeito a receita médica em urgência	25
7.7.Verificação farmacêutica da receita médica (após a dispensa)	25
7.8.Utilização da aplicação informática na dispensa de medicamentos	26
7.9.Princípios dos acordos existentes com o SNS e com as outras entidades	26
7.10. Requisitos legais em vigor relativamente à dispensa de psicotrópicos/estupefacientes	27
7.11. Dispensa de produtos ao abrigo de protocolos	28
7.12. Enquadramento legislativo relativo à dispensa de genéricos	28
8. Automedicação	29
8.1.Medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica	30
8.2.Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos	30
8.3.Riscos da automedicação	31
8.4.Quadros sintomáticos que requerem terapêutica medicamentosa e quadros que podem ser abordados apenas com medidas não farmacológicas	31
8.5.Indicação farmacêutica de um MNSRM	32
8.6.Complementar a dispensa de um MNSRM com as indicações necessárias e suficientes para promover o seu uso racional	32
8.7.Protocolos em automedicação	32
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	33
9.1.Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	33
9.2.Produtos dietéticos para alimentação especial	34
9.3.Produtos dietéticos infantis	36
9.4.Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	37
9.5.Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)	38

9.6. Dispositivos médicos (DM)	39
10. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia	40
10.1. Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Parente	40
10.1.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	40
10.1.2. Administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação	44
10.1.3. Lavagem de ouvidos	44
10.1.4. Consultas periódicas de audiologia promovidas pela casa Sonotone	44
10.2. Patologias que originam a necessidade de realização de alguns destes testes	45
10.2.1. Fármacos mais utilizados nessas patologias	45
10.3. Temas abordados com os utentes que recorrem a estes serviços na Farmácia	45
10.4. Identificar, perante os resultados obtidos, quando encaminhar o utente ao médico	46
11. Preparação de Medicamentos	46
12. Contabilidade e Gestão	48
12.1. Fatores que condicionam a atribuição de funções e responsabilidades entre os vários colaboradores da Farmácia	48
12.2. Princípios gerais da legislação laboral aplicável no contexto da Farmácia Comunitária	48
12.3. Requisitos legais e administrativos das várias fases do processamento de receituário	49
12.4. Caracterizar, nos seus aspetos funcionais e legais, os seguintes documentos contabilísticos	50
12.5. Princípios gerais que regulam o IRS, o IRC e o IVA no contexto da Farmácia Comunitária	51
13. Conclusão	51
14. Referências Bibliográficas	52
 Capítulo II - Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária	 55
1. Introdução	55
2. Principais parasitas internos - Helmintas	57
2.1. Problemas causados pelos Helmintas	60
3. Importância do uso de antiparasitários - animais de companhia e pecuária	62
4. Fármacos antiparasitários	63
5. Resistência aos MAP e seus problemas	77
5.1. Resistência aos anti-helmínticos - efeitos e genética	77
5.2. Desenvolvimento da resistência aos anti-helmínticos	78

5.3. Mecanismos de resistência	80
5.3.1. Exemplos de resistências	82
5.4. Prevenção e controlo das resistências aos anti-helmínticos	83
6. Investigação de novos fármacos	84
6.1. Problemas no desenvolvimento de novos antiparasitários	85
6.2. Processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos	88
6.2.1. Etapas na descoberta de fármacos	88
6.2.2. Aprovação e regulação dos novos medicamentos	94
6.2.2.1. Ensaio clínico de medicamentos veterinários	97
6.2.2.2. Entidades reguladoras	100
7. Novos fármacos antiparasitários	101
8. Outras estratégias em desenvolvimento para controlar os parasitas	105
9. Conclusão	110
10. Referências Bibliográficas	111
ANEXOS	117

# Lista de Figuras

Figura 1 - Estruturas químicas dos fármacos Benzimidazóis e do Febantel	65
Figura 2 - Estruturas químicas dos Anti-helmínticos Nicotínicos	67
Figura 3 - Estrutura química de algumas Lactonas Macrocíclicas com interesse em medicina veterinária	69
Figura 4 - Estrutura química do Praziquantel	72
Figura 5 - Estrutura química do Emodepside	102
Figura 6 - Estrutura química do Monepantel	103
Figura 7 - Estrutura química do Derquantel	104

# Lista de Tabelas

## Capítulo I

Tabela 1 - Valores de referência do Colesterol total	41
Tabela 2 - Valores de referência dos Triglicéridos	41
Tabela 3 - Valores de referência da Glicémia capilar para não diabéticos	42
Tabela 4 - Valores de referência da Glicémia capilar para diabéticos	42
Tabela 5 - Valores de referência da Hemoglobina	42
Tabela 6 - Valores de referência da Tensão Arterial	43
Tabela 7 - Valores de referência do IMC	44

## Capítulo II

Tabela 8 - Principais helmintas patogénicos nos animais	60
Tabela 9 - Principais resistências aos MAP	82

## Lista de Acrónimos

AB	Antibiótico
AH	Anti-helmíntico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AP	Antiparasitário
ATP	Adenosina Trifosfato
AUC	Area Under Curve (Área sob a curva)
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BZM	Benzimidazóis
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de medicamentos
CIM	Centro de Informação de Medicamentos
$C_{m\acute{a}x.}$	Concentração máxima
COOPROFAR	Cooperativa dos Proprietários de Farmácia
DAA	Derivados amino-acetonitrilo
DAG	Diacilglicerol
DCI	Denominação Comum Internacional
DEC	Citrato de Dietilcarbamazina
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DM	Dispositivos Médicos
EMA	European Medicine Agency
EPA	Environmental Protection Agency
FC	Farmácia Comunitária
FDA	Food and Drug Administration
FGP	Formulário Galénico Português
FP	Farmacopeia Portuguesa
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GI	Gastrointestinal
GLP	Good Laboratory Practices
GMP	Good Manufacture Practices
HTA	Hipertensão Arterial
HTS	High-throughput screening (Triagem Molecular de Alto Rendimento)
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IRC	Imposto sobre o rendimento de pessoas coletivas

IRS	Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LM	Lactonas Macro-cíclicas
MAH	Medicamento Anti-helmítico
MAP	Medicamento Antiparasitário
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
nAChR	Recetores nicotínicos da acetilcolina
NCEs	New chemical entities (Novas entidades químicas)
NGI	Nemátodes Gastrointestinais
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OTC's	Over the Counter
PD	Farmacodinâmica
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub>
PK	Farmacocinética
PPPs	Parcerias público-privadas
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAH	Resistência Anti-helmítica
RAP	Resistência Antiparasitária
RCM	Resumo das Características dos Medicamentos
SAR	Structure-activity relationships (Relação estrutura atividade)
SC	Subcutânea
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNPs	Single-nucleotide polymorphisms (Polimorfismos de nucleótido único)
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TA	Tensão Arterial
T <sub>máx.</sub>	Tempo máximo
TST	Targeted selective treatment (Tratamento seletivo ao alvo)
UV	Ultravioleta
Vd	Volume de distribuição
VGCC	Voltage-gated calcium channels (Canais de cálcio dependentes de voltagem)
WAAVP	World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology





# Capítulo I - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

As farmácias comunitárias, devido à sua acessibilidade à população, são uma das principais portas de entrada no Sistema de Saúde. São um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, tentando servir a comunidade sempre com a maior qualidade e profissionalismo. Nas farmácias comunitárias são realizadas atividades dirigidas quer para o medicamento, quer para o utente. Como qualquer outro estabelecimento de saúde os objetivos devem estar claramente definidos. O principal objetivo das farmácias comunitárias é a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do seu uso e que permitam a avaliação dos resultados clínicos de modo a que possa ser reduzida a elevada morbi-mortalidade associada aos medicamentos, que provoca grandes danos sociais e económicos na sociedade. <sup>(1)</sup>

A principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e da população em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. <sup>(1)</sup> Considerado como o especialista do medicamento, o farmacêutico tem um importante e ativo papel na farmácia comunitária, onde todos os dias desafios e problemas necessitam ser resolvidos, devendo deste modo transmitir a melhor informação sobre medicamentos e produtos de saúde e responder a dúvidas e questões colocadas pelos utentes de maneira clara e numa linguagem apropriada ao nível sócio-cultural de cada utente e para cada situação, seja em relação à medicação prescrita pelo médico, na automedicação, entre muitos outros. Torna-se, assim, necessária uma constante atualização técnico-científica por parte de todos estes profissionais de saúde. O farmacêutico sendo o último profissional de saúde a estar em contato com o doente antes que este tome o medicamento prescrito, necessita de intervir no sentido de sensibilizar para os perigos de práticas inadequadas e para assegurar a eficácia e a segurança do medicamento. <sup>(2)</sup> Além disso a função do farmacêutico não consiste apenas na dispensa dos medicamentos, mas também na farmacovigilância, execução de fórmulas magistrais e preparações oficinais. <sup>(2)</sup>

A forma discreta com que o farmacêutico deve desempenhar as suas tarefas, muitas vezes esconde a eficácia e o profissionalismo da sua intervenção. Por isso, para a maioria da população em geral, a importância da intervenção farmacêutica passa despercebida sendo, na maior parte das vezes, não reconhecida a importância do serviço prestado pela farmácia e pelo farmacêutico, tanto em terapia humana como em terapia animal. <sup>(2)</sup>

Para que o farmacêutico possa realizar todas estas atividades, necessita de instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas, sendo portanto necessário que a farmácia

possua uma estrutura adequada para o cumprimento das suas tarefas, de forma a garantir a satisfação dos utentes. <sup>(1,2)</sup>

A maioria das farmácias também disponibiliza aos seus utentes outros serviços, por exemplo testes rápidos para medição de diversos parâmetros bioquímicos, tais como os níveis de glicémia e colesterol, muito importantes na monitorização de utentes idosos e outros, com ou sem patologias crónicas.

O aconselhamento sobre o uso racional e seguro dos medicamentos, a monitorização dos doentes, entre outras atividades no âmbito dos cuidados farmacêuticos, são responsabilidades assumidas pelos farmacêuticos enquanto profissionais que integram o sistema de saúde, sendo considerados como um elemento fundamental e acessível a toda a população na prestação de cuidados de saúde diferenciados. <sup>(1,2)</sup>

Integrado no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas está o estágio final em Farmácia Comunitária. O meu estágio decorreu na Farmácia Parente em Lamego, sob orientação do Diretor Técnico, o Dr. João Matos, que ao longo destes últimos meses me proporcionou um contato direto com a profissão farmacêutica. No presente relatório estão resumidas as atividades e conhecimentos adquiridos ao longo do estágio.

## **2. Organização da Farmácia Parente**

### **2.1. Composição do quadro de pessoal da Farmácia**

- Diretor Técnico/Farmacêutico: Dr. João Paulo Teixeira de Matos
- Farmacêutica: Dra. Raquel Cardoso
- Gerente/Técnico de Farmácia: José Manuel Parente
- Técnica de Farmácia: Rute Maria Silva
- Técnico de Farmácia: Manuel Bernardo Jesus Rodrigues
- Auxiliar de Limpeza: Maria Adelaide Miguel

As responsabilidades do pessoal que trabalha na farmácia devem ser claramente definidas. <sup>(1)</sup>

#### **2.1.1. Funções de cada um dos elementos**

- Diretor Técnico <sup>(3)</sup>:
  - Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
  - Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;

## “Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”

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

O Dr. João Matos é também o responsável pelas encomendas diárias aos fornecedores, pedido de produtos a fornecedores por telefone, contato com os delegados de informação médica e realização de encomendas diretamente aos laboratórios da Indústria Farmacêutica, planeamento dos horários do pessoal da farmácia, realização de testes bioquímicos, deslocamento semanal ao posto da farmácia em Lalim, gestão e verificação do receituário, fecho dos lotes de receitas no final do mês e envio às entidades participadoras.

O diretor técnico pode ser coadjuvado por farmacêuticos e por pessoal devidamente habilitado, sob a sua direção e responsabilidade. <sup>(1)</sup>

- Farmacêuticos <sup>(1)</sup>:

- A principal responsabilidade é para a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança;
- Aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos, e a monitorização dos doentes, entre outras atividades no âmbito dos cuidados farmacêuticos;
- Assegurar a máxima qualidade dos serviços que prestam;
- Deve-se manter informado a nível científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente;
- A formação continuada é uma obrigação profissional e deve incluir a frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos, encontros profissionais e científicos, sessões clínicas internas da farmácia, e ainda a leitura de publicações que contribuam para a sua atualização profissional e reforço das suas competências;
- Deve o *curriculum vitae* estar permanentemente atualizado com todas as atividades profissionais com relevância curricular;
- Deve supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário;

## “Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”

- Deve garantir que o pessoal de apoio possui formação atualizada para as tarefas que desempenha;
- Deve definir de forma clara as responsabilidades em atividades específicas exclusivas dos farmacêuticos, tais como, contato com outros profissionais de saúde, controlo de psicotrópicos e estupefacientes, cedência de medicamentos, Seguimento Farmacoterapêutico, contato com os centros de informação dos medicamentos, gestão da formação dos colaboradores e gestão das reclamações;
- Deve respeitar e aderir aos princípios enunciados no seu código de ética profissional;
- Deve frequentar cursos de auditoria que permitam aplicar os conhecimentos adquiridos na avaliação das suas próprias atividades profissionais e assumir essas auditorias como uma forma de evolução profissional.

A Dra. Raquel Cardoso é a responsável pelas encomendas diárias aos fornecedores, pedido de produtos a fornecedores por telefone, contato com os delegados e gestão das encomendas dos produtos de dermocosmética e dietética existentes na farmácia, regularização de devoluções e quebras de produtos, receção de encomendas dos fornecedores, controlo de prazos de validade, realização de testes bioquímicos e execução das montras da farmácia.

- Técnicos de farmácia:

- Auxiliar os farmacêuticos nas diferentes atividades executadas na farmácia em torno do medicamento, tais como, atendimento de utentes, aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e outros produtos, pedido de produtos a fornecedores por telefone e administração de injetáveis.

O José Manuel Parente é também o responsável pela entrega de medicamentos e outros produtos ao domicílio, realização de testes bioquímicos e lavagem auricular.

A Rute Maria Silva é responsável pela gestão do armazém e execução das montras da farmácia.

O Manuel Bernardo Jesus Rodrigues é responsável pelo deslocamento ao posto da farmácia na Penajóia e receção de encomendas.

- Auxiliar de Limpeza:

A Maria Adelaide Miguel é a responsável pela manutenção, boas condições de higiene e limpeza da farmácia.

## **2.2. Espaço físico da Farmácia e suas divisões funcionais**

### **2.2.1. Localização da Farmácia**

A Farmácia Parente está localizada na Rua de Almacave na cidade de Lamego. O horário de funcionamento é das 8.30h - 13h e das 14h - 22h de segunda a sexta e das 8.30h - 13h aos sábados. Nos dias em que está de serviço permanente, serviço esse que é rotativo com outras farmácias da cidade, está aberta desde as 8.30h às 13h do dia seguinte, ininterruptamente. Esta farmácia possui ainda dois postos de venda de medicamentos, nas aldeias de Lalim e Penajóia, abertos apenas quando se desloca o médico a esses locais.

### **2.2.2. Espaço Físico da Farmácia**

Na farmácia comunitária são realizadas atividades dirigidas para o medicamento e para o doente. Para que os farmacêuticos e seus auxiliares possam realizar estas atividades, é necessário que esta possua instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas, ou seja, é necessário que a farmácia possua a estrutura adequada para o cumprimento das suas funções. <sup>(1)</sup>

#### **1. Área de atendimento ao público**

Esta área apresenta boas condições de luminosidade e climatização, proporcionando um ambiente calmo e profissional que permite uma comunicação ótima com os utentes que se deslocam à farmácia. Nesta área estão disponíveis assentos para os utentes se sentarem enquanto aguardam pela sua vez ou mesmo para descansar um pouco. Encontra-se também uma balança automática para determinação do peso corporal, altura e índice de massa corporal (IMC), um aparelho automático para medir a tensão arterial e um contentor do Valormed. Está equipada com cinco balcões de atendimento, todos com um computador com o sistema informático Sifarma 2000, leitor ótico de código de barras e impressora, proporcionando um atendimento com maior privacidade. Por toda a área da farmácia acessível aos utentes e por detrás dos balcões de atendimento encontram-se prateleiras e expositores com produtos de puericultura, dietética e dermocosmética divididos por marca e dentro desta por gama de produto, para facilitar a escolha do utente. Também se encontram expostos vários produtos ortopédicos, como bengalas, cadeiras de rodas e uma cama articulada. Numa zona atrás dos balcões menos acessível aos utentes estão os medicamentos não sujeitos a receita médica, alguns multivitamínicos, materiais de penso, entre outros.

#### **2. Área de receção de encomendas**

Esta é uma área restrita aos utentes, onde apenas podem entrar as pessoas que trabalham na farmácia. Encontra-se equipada com um computador devidamente informatizado, um leitor ótico de código de barras e duas impressoras, uma convencional e outra para impressão de

códigos de barras. É nesta área que se dá a receção e conferência das encomendas de medicamentos e produtos, realizam-se as encomendas diárias aos fornecedores via modem e por telefone, gestão de devoluções, reclamações e quebras de produtos e também esclarecimento de eventuais dúvidas que possam surgir, possuindo para isso um conjunto de livros e material com informação atualizada, bem como acesso à internet. Neste local também estão disponíveis todos os arquivos e documentação de gestão de devoluções e reclamações aos fornecedores, gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas, contas de clientes, entre outros.

### **3. Gabinete do Diretor Técnico**

Este é o local onde o Diretor Técnico realiza a conferência e organização de todos os lotes de receitas para envio às entidades participadoras, reuniões administrativas, envio e receção de faxes. Encontra-se equipado com um computador, uma impressora, fax e uma prateleira com diversos livros e documentos de carácter técnico, científico, deontológico e legislativo, de apoio a todas as atividades realizadas na farmácia.

### **4. Gabinete de atendimento personalizado**

Este local apresenta boas condições de luminosidade, climatização, privacidade e conforto necessárias para se proceder às medições dos parâmetros bioquímicos, à administração de injetáveis, lavagem de ouvidos, atendimento personalizado, sessões de formação pelos delegados de informação médica e de dermocosmética e periodicamente consultas de audiologia promovidas por um técnico da casa Sonotone. Está equipado com todo o material necessário para a realização destes serviços e possui uma casa de banho.

### **5. Armazém**

O armazém está localizado no piso inferior da farmácia, que apresenta um ambiente com iluminação, temperatura, humidade e ventilação adequados ao armazenamento dos medicamentos. É neste local onde se armazenam todos os medicamentos e outros produtos de saúde que por inexistência de espaço não estão nos seus devidos locais, como nas gavetas e prateleiras da farmácia. Também encontram-se armazenados os xaropes, soluções orais e cutâneas, ampolas, produtos do protocolo da diabetes, tais como tiras de medição da glicémia e lancetas, fraldas para adultos e bebés, papas e leites infantis, chás e produtos de alimentação especial. É neste espaço que se encontra o frigorífico. Todos os medicamentos e produtos estão organizados por ordem alfabética, forma farmacêutica e prazo de validade, para melhor gestão de todo o stock da farmácia. Este local também possui uma casa de banho para os funcionários.

## **6. Laboratório**

A Farmácia Parente possui um pequeno laboratório situado no piso inferior da farmácia, onde apenas se realiza a reconstituição de xaropes, através de um sistema de filtros que fornece diretamente água destilada. Este local apesar de não ser utilizado para efetuar a preparação de medicamentos manipulados, encontra-se equipado com uma bancada e diverso material de laboratório, como balanças analíticas, espátulas, almofarizes, funis, entre outros.

É também no laboratório onde se encontram armazenados os medicamentos e produtos de uso veterinário.

## **7. Vestiário dos funcionários**

Este espaço é exclusivo para o uso pelos funcionários da farmácia. Encontra-se equipado com vários cacifos devidamente identificados e uma cama para os dias em que a farmácia está de serviço permanente, possuindo também um sistema de alerta com telefone para comunicar com os utentes no atendimento noturno.

### **2.2.3. Elementos exteriores e interiores distintivos da Farmácia**

#### **2.2.3.1. Elementos exteriores**

A Farmácia Parente apresenta duas portas de entrada, perfeitamente instaladas ao nível da rua, garantindo a acessibilidade de todos os utentes, incluindo os portadores de deficiência, idosos e crianças. Possui também duas montras onde se promovem diversos produtos e campanhas de modo profissional. Está bem sinalizada e identificada com uma cruz verde luminosa, com informações sobre as horas, temperatura e serviços prestados pela farmácia, uma placa exterior com o nome da farmácia, diretor técnico e testes bioquímicos disponibilizados aos seus utentes. Na porta da farmácia estão disponíveis várias outras informações, tais como, horário de funcionamento e um calendário identificando qual a farmácia que está de serviço permanente na cidade.

#### **2.2.3.2. Elementos interiores**

A Farmácia Parente apresenta uma zona de atendimento bem iluminada e climatizada, proporcionando um ambiente calmo, profissional e de confiança aos seus utentes. Está equipada com assentos para os utentes aguardarem a sua vez, cinco postos de atendimento, que permitem uma correta comunicação e privacidade entre os funcionários e os utentes, várias prateleiras e expositores com vários produtos, uma balança e um medidor de tensão arterial. Todos os funcionários da farmácia encontram-se devidamente identificados mediante o uso de um cartão bem visível pelos utentes contendo o nome e o título profissional. Existe também um gabinete para um atendimento mais personalizado, onde se realizam os testes bioquímicos e a lavagem auricular, bem como consultas periódicas de audiologia. Como já referido anteriormente também apresenta uma área de receção de encomendas, um

armazém, um laboratório, um gabinete para o Diretor Técnico, um vestiário e várias casas de banho, destinadas aos funcionários da farmácia, bem como aos seus utentes, para por exemplo recolha de urina para realização de testes de gravidez. A farmácia possui um postigo de atendimento noturno.

Toda a farmácia está equipada com um sistema de vigilância, possuindo câmaras em vários locais na farmácia, um sistema de proteção que impede a intrusão e o furto, um sistema de alarme de incêndios e medidores de humidade e temperatura.

#### **2.2.4. Equipamentos gerais e específicos da Farmácia**

O Diretor Técnico deve garantir que a farmácia possui todo o equipamento necessário à sua atividade, encontrando-se em bom estado de funcionamento e manutenção. <sup>(1)</sup>

A Farmácia Parente apresenta todo o equipamento necessário para o seu correto funcionamento, como postos de atendimento, assentos para os utentes, escadotes, bancos, prateleiras, armários e gavetas para acondicionar os medicamentos. Todos os computadores estão equipados com o sistema informático Sifarma 2000, impressoras e leitores óticos de códigos de barras. Apresenta um sistema de segurança e contra incêndios, uma balança e um medidor de pressão arterial, ar condicionado, telefone e fax. O laboratório possui uma bancada e todo material necessário para as preparações que lá se realizam. O armazém possui um frigorífico com temperatura controlada entre 2 - 8 ° para os produtos que necessitam de frio. A área de atendimento personalizado está equipada com todo o material necessário à realização de lavagem auricular e testes bioquímicos, como lancetas, tiras de medição de colesterol e glicémia e o aparelho Refloto® Plus.

A Farmácia Parente possui também uma biblioteca contendo farmacopeias, formulários e documentação oficial de acordo com a legislação em vigor e outras normas. <sup>(1)</sup>

#### **2.2.5. Aplicação informática utilizada**

Na Farmácia Parente o sistema informático utilizado é o Sifarma 2000. Este sistema sendo uma ferramenta indispensável no dia-a-dia da farmácia, veio facilitar a realização de várias tarefas, como a gestão de encomendas e devoluções, a impressão de códigos de barras e a faturação, controlo dos stocks e prazos de validade dos produtos na farmácia, bem como o seu histórico de compras e de vendas, gestão dos utentes registados no sistema, podendo consultar todas as suas compras na farmácia, consulta de todas as vendas por dia e por operador, realização de vendas suspensas e a crédito, entre outras funções. Apesar de ser um elemento indispensável em toda a gestão da farmácia, também é essencial durante o atendimento aos utentes, pois veio melhorar muito essa tarefa, possuindo várias informações sobre os medicamentos, quer para o farmacêutico quer para o utente, como a posologia e indicações terapêuticas, alertas para interações medicamentosas potencialmente graves e verificar se determinado produto foi retirado ou está suspenso de comercialização, o que resulta numa diminuição de erros.

O Sifarma 2000 encontra-se em constante atualização no que diz respeito a toda a sua informação disponível, como taxas de participação, disponibilidade de produtos no mercado, entre outros.

### **2.2.6. Realização de tarefas sem apoio informático**

O sistema informático presente na farmácia é indispensável ao seu correto funcionamento como já foi referido anteriormente. Apesar disso, durante o meu estágio foram realizadas algumas tarefas sem apoio informático, tais como, pedidos de produtos a fornecedores via telefone e consulta de diversos livros e manuais para esclarecimento de dúvidas.

### **2.2.7. Legislação aplicável ao quotidiano da Farmácia Comunitária**

Como todas as unidades de prestação de cuidados de saúde e de comércio, as Farmácias Comunitárias e seus colaboradores estão regidos por uma legislação e código deontológico específico feito no Diário da República, Infarmed e Ordem dos Farmacêuticos.

## **3. Informação e Documentação Científica**

No dia-a-dia da farmácia aparecem por vezes situações que suscitam dúvidas, necessitando o farmacêutico de consultar diversas fontes de informação sobre medicamentos. A farmácia deve possuir uma biblioteca continuamente atualizada e organizada, onde se confirmam interações medicamentosas, posologias, indicações terapêuticas, mecanismos de ação farmacológica e efeitos adversos de todos os medicamentos e produtos de saúde. Na Farmácia Parente encontra-se disponível uma biblioteca na área de receção de encomendas e no gabinete do Diretor Técnico, que possui para consulta diversos livros e publicações obrigatórias, tais como o Prontuário Terapêutico e Resumo das Características dos Medicamentos (RCM). <sup>(1)</sup> Estão também disponíveis para consulta o Índice Nacional Terapêutico, o Simposium Terapêutico, o Guia de Produtos Veterinários - Índice Nacional Veterinário, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos, Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, diversos livros sobre acordos e legislação farmacêutica, o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia Portuguesa com os respetivos anexos. Também são recebidas periodicamente na farmácia várias publicações, como a Revista Família Portuguesa e a Revista Farmácia Saúde, e informações sobre medicamentos, muitas delas fornecidas pela Indústria Farmacêutica. Além da biblioteca da farmácia, por vezes é necessário complementar essa informação através do recurso a um suporte informático, surgindo o Sifarma 2000 como uma fonte atualizada e completa de informação sobre medicamentos e outros produtos de saúde, como efeitos secundários, contraindicações, posologia e indicações terapêuticas. Estão também disponíveis através da internet diversas bases de dados e *sites*,

tais como o do Infarmed, da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e da Ordem dos Farmacêuticos (OF), através dos quais se podem obter informações atualizadas e de confiança sobre medicamentos e outros produtos, sendo uma ferramenta importante e útil para a atividade farmacêutica.

Encontram-se disponíveis aos farmacêuticos diversas outras estruturas de apoio, como os centros de documentação e informação, dentro dos quais está o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da OF e o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da ANF. Estes centros apresentam informação atualizada, avaliada e independente e promovem o esclarecimento de qualquer dúvida rapidamente.

## 4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Nas farmácias podem ser adquiridos medicamentos e outros produtos de saúde, além da prestação de outros serviços.

### 4.1. Definições

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto (Estatuto do Medicamento):

**Medicamento:** toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas; <sup>(4)</sup>

Os medicamentos em relação à sua dispensa na farmácia podem ser classificados como sujeitos a receita médica (MSRM) e não sujeitos a receita médica (MNSRM). Para ser considerado um MSRM, este tem que cumprir uma das seguintes condições: constituir, direta ou indiretamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto, para a saúde; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar; sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica. Todos os medicamentos que não se enquadrem nestes requisitos são considerados MNSRM. <sup>(4)</sup>

**Substância psicotrópica:** é a substância química que age principalmente no sistema nervoso central, onde altera a função cerebral e temporariamente muda a percepção, o humor, o comportamento e a consciência;

Estupefaciente: qualquer substância que atue no sistema nervoso, que tenha capacidade de provocar analgesia, sono ou inconsciência e cujo uso prolongado provoque dependência;

Os efeitos farmacológicos específicos das substâncias psicotrópicas e estupefacientes impõem a necessidade de uma legislação especial para as mesmas, estando a sua prescrição, distribuição e cedência regulamentadas pelo *DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro*.<sup>(5)</sup>

Medicamento genérico: medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;<sup>(4)</sup>

Preparado oficial: qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia comunitária ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço;<sup>(4)</sup>

Fórmula magistral: qualquer medicamento preparado numa farmácia comunitária ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado.<sup>(4)</sup>

## 4.2. Gamas de produtos de saúde disponíveis na Farmácia

A Farmácia Parente disponibiliza aos seus utentes um conjunto alargado de medicamentos e outros produtos de saúde, tais como:

- Medicamentos em geral.
- Medicamentos genéricos.
- Psicotrópicos e estupefacientes.
- Preparações oficinais e magistrais.
- Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos.
- Produtos fitoterapêuticos.
- Produtos para alimentação especial e dietéticos.
- Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos.
- Dispositivos médicos.
- Medicamentos e produtos de uso veterinário.

Na farmácia devido à grande quantidade e variedade de produtos existente, quando é necessário verificar se um determinado produto de saúde ou medicamento se encontra disponível em stock, bem como para se proceder à sua localização, recorre-se ao sistema informático Sifarma 2000, uma vez que cada produto tem uma ficha onde consta toda a sua informação, inclusive o local onde está armazenado. Após consultar o sistema informático é também importante que o profissional verifique pessoalmente se este se encontra disponível

no stock da farmácia, deslocando-se ao local onde o produto ou medicamento estão armazenados, pois podem existir erros no stock informático.

## 5. Aprovisionamento e Armazenamento

Para um bom funcionamento e viabilidade financeira da farmácia, o aprovisionamento e o armazenamento são dois processos fundamentais, que requerem uma boa gestão por parte do farmacêutico, permitindo assim uma rotação dos produtos armazenados, evitando a sua acumulação excessiva ou a rutura dos mesmos, bem como uma atualização com novos produtos colocados no mercado.

### 5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor

A aquisição pela farmácia de medicamentos e outros produtos de saúde pode ser realizada diretamente aos laboratórios ou armazenistas. Na escolha do fornecedor deve ter-se em conta diversos critérios, tais como, condições comerciais praticadas pelo fornecedor e possíveis bonificações e descontos que a farmácia possa beneficiar. Além do preço do produto, também é importante verificar a sua disponibilidade, frequência e rapidez de entrega, garantindo assim a máxima satisfação quer para a farmácia, quer para o utente.

A Farmácia Parente trabalha principalmente com três fornecedores, que são, a OCP Portugal<sup>®</sup>, a COOPROFAR<sup>®</sup> (Cooperativa dos Proprietários de Farmácia) e a Alliance Healthcare<sup>®</sup>, aos quais são realizadas encomendas regulares, permitindo satisfazer rapidamente as necessidades dos utentes em caso de rutura ou inexistência de produtos em stock. Estas encomendas são realizadas via modem através do sistema informático Sifarma 2000 e/ou via telefónica ou fax.

Todos os meses também recebe a visita de delegados e representantes de laboratórios farmacêuticos, tais como, da Alter Genéricos<sup>®</sup>, Pharmakern Genéricos<sup>®</sup>, Farnoz Genéricos<sup>®</sup>, entre outros. A principal vantagem na compra direta aos laboratórios farmacêuticos é a negociação direta com estes, beneficiando de diversos descontos e bonificações, bem como por vezes de ações de formação e elaboração ou sugestão de montras e lineares. A maioria dos produtos obtidos a partir dos laboratórios farmacêuticos são medicamentos genéricos, MNSRM, dispositivos médicos e produtos de dermocosmética. As maiores desvantagens na compra direta aos laboratórios farmacêuticos são os tempos de entrega que são normalmente longos, bem como o elevado impacto de capital, pois normalmente é necessário adquirir uma grande quantidade de produtos para se poder beneficiar dos descontos e bonificações, apesar de acabar por compensar relativamente à compra através dos armazenistas.

## 5.2. Critérios de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde

A qualidade com que os serviços são prestados na farmácia é fundamental para garantir a satisfação e a fidelização dos utentes, sendo apenas por vezes a simples disponibilidade dos produtos solicitados um fator muito importante. Torna-se portanto necessário gerir bem o stock e o aprovisionamento de todos os medicamentos e produtos existentes na farmácia, de modo a evitar o empate de capital, a acumulação de produtos e a rutura de stocks.

Aquando da aquisição de um determinado medicamento e/ou produto de saúde deve, portanto, selecionar-se o fornecedor que fornece as melhores condições de compra para o produto, tendo em consideração se não é demasiado dispendioso para a farmácia e para o utente, os hábitos de prescrição dos médicos, rotatividade e prazos de validade, época do ano, os produtos mais publicitados nos *media*, a capacidade e condições de armazenamento da farmácia, as campanhas e promoções, a entrada de novos produtos no mercado, o capital disponível, preços e bonificações, a frequência de entregas e possibilidade de devoluções, contribuindo assim para a viabilidade da farmácia.

## 5.3. Critérios de armazenamento e sua aplicação

Após a receção e a conferência das encomendas, os medicamentos e outros produtos de saúde são acondicionados nos seus devidos locais. A localização de todos os produtos disponíveis na farmácia tem em conta determinados critérios como o tipo de medicamento ou produto, de forma a garantir a sua fácil e rápida localização no momento do atendimento do utente.

Os MSRM de pequeno tamanho, de marca e os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos encontram-se armazenados num armário com gavetas deslizantes ordenados por ordem alfabética, e os de maior tamanho e a maioria dos medicamentos genéricos estão localizados em prateleiras também por ordem alfabética, numa zona não acessível aos utentes da farmácia. Os MNSRM encontram-se na farmácia em estantes e gavetas atrás dos postos de atendimento estando ordenados por ordem alfabética e visíveis pelos utentes. Nesta zona encontram-se, ainda, em gavetas, outros produtos, como ligaduras, material de penso, termómetros de mercúrio e eletrónicos, testes de gravidez, produtos contra o herpes labial, tampões para os ouvidos, entre outros. Na área de atendimento ao público estão expostos em prateleiras e vitrinas muitos outros MNSRM, tais como suplementos alimentares, xaropes antitússicos e expetorantes, antipiréticos e analgésicos de baixa dosagem, descongestionantes nasais e anti-histamínicos, dependendo da época do ano. Os produtos que pelas suas propriedades específicas necessitem de ser refrigerados são armazenados no frigorífico que se encontra no armazém. Ao longo de toda a farmácia encontram-se também expostos em prateleiras, expositores e vitrinas diversos outros produtos, como os dispositivos médicos (ex: bengalas, canadianas, cadeiras de rodas, camas articuladas e almofadas cervicais), material ortopédico (ex: meias de descanso e palmilhas ortopédicas), medidores de tensão arterial,

produtos fitoterápicos e de emagrecimento, papas e outros produtos para bebês e uma variada gama de produtos de dermocosmética, como champôs e produtos para o couro cabeludo, protetores solares, cremes para o rosto e corpo, maquiagem, desodorizantes, preservativos, estimulantes sexuais e lubrificantes e produtos para higiene oral e íntima. No gabinete de atendimento personalizado estão armazenados em armários outros produtos, como desinfetantes e antissépticos (ex: acetona, álcool e solução de iodo), seringas para administração de injetáveis, compressas, entre outros. Os produtos veterinários (ex: desparasitantes internos e externos), xaropes e ampolas, soluções orais e cutâneas, produtos do protocolo da diabetes (ex: tiras de medição da glicemia e lancetas), fraldas para adultos e bebês, produtos para alimentação infantil (ex: leites em pó, papas e chás), produtos para alimentação especial e diversos dispositivos médicos (ex: Algalias) encontram-se armazenados no armazém. Todos os produtos que não possam ser armazenados nos seus devidos locais por falta de espaço, são temporariamente armazenados no armazém, por tipo de produto e ordem alfabética.

Todos os medicamentos e produtos que estão disponíveis na farmácia são armazenados de maneira a que a regra “*First in First out*” seja cumprida, permitindo assim que se dê o escoamento dos produtos mais antigos.

#### **5.4. Determinação do ponto da encomenda**

Todos os produtos existentes na farmácia têm uma ficha no sistema informático onde, conforme a sua rotatividade, sazonalidade, hábitos de prescrição dos médicos e preferências dos utentes, está definido um stock mínimo e máximo. Esse stock pode ser alterado a qualquer altura, como por exemplo quando a farmácia está de serviço, onde se prevê uma maior saída de medicação.

O sistema informático da farmácia sempre que é realizada uma venda, devolução ou receção de determinado produto atualiza o stock automaticamente.

As encomendas de produtos pela farmácia podem ser de vários tipos, tais como as que são geradas automaticamente pelo sistema informático Sifarma 2000 diariamente, onde consoante os produtos vendidos e o seu stock mínimo e máximo predefinido no sistema, é enviada uma proposta de encomenda para a lista de encomendas diárias se o valor de stock máximo não está disponível, sendo portando a quantidade encomendada a necessária para atingir o stock máximo indicado no *sistema*, podendo ser alterada conforme as necessidades da farmácia, bem como proceder à inserção de outros produtos que não constem nessa lista ou eliminar os existentes. O pedido de encomenda é depois confirmado, aprovado e transmitido, via modem, para o armazenista selecionado que oferece as melhores condições de compra. Existem também as encomendas realizadas por telefone, importantes para confirmar a existência de um determinado produto urgente pedido pelo utente que não se encontra disponível na farmácia no momento do atendimento, ou quando se encontra esgotado pelo fornecedor predefinido na ficha de produto. As encomendas realizadas por

telefone, como não são geradas automaticamente pelo sistema, necessitam ser geradas manualmente após a receção das mesmas, pelo que seguidamente são rececionadas e conferidas. Como já foi referido, existem também as encomendas realizadas diretamente aos laboratórios através de visitas periódicas dos delegados médicos, onde se processa uma nota de encomenda.

## **5.5. Elaboração, transmissão, receção e conferência de uma encomenda**

Na elaboração de uma encomenda é necessário ter em conta os produtos em falta na farmácia e o fornecedor que oferece as melhores condições de compra. Depois o pedido é enviado ao fornecedor selecionado, via modem ou telefone, e aguarda-se a sua chegada à farmácia para se proceder à sua receção.

A receção da encomenda inicia-se pela verificação e inserção do número de identificação da fatura e respetivo valor no sistema informático, procedendo-se de seguida à leitura ótica de todos os produtos. Os produtos de frio chegam em embalagens especiais térmicas, e são os primeiros a ser rececionados e armazenados. É muito importante conferir detalhadamente a quantidade e integridade de todas as embalagens recebidas, pois podem por vezes ocorrer falhas quantitativas (embalagens em falta faturadas e envio de embalagens não pedidas) ou qualitativas (embalagens danificadas) em relação ao pedido. No momento da sua receção também é importante verificar o prazo de validade de todos os produtos, bem como os preços faturados (preços de venda à farmácia [PVF] e preços de venda ao público [PVP]). No caso de se detetar algum erro em relação à encomenda é necessário realizar uma reclamação ao armazenista com a máxima urgência de modo a regularizar a situação.

Quando são rececionados produtos ou medicamentos que são novos para a farmácia é necessário criar uma ficha do produto, onde se tem que preencher vários dados, como o código do produto, o stock mínimo e máximo, o prazo de validade, a necessidade de retirar etiqueta, o preço de venda ao público e de custo para a farmácia, o fornecedor preferencial, entre outros.

Antes de se terminar a receção da encomenda, esta necessita de ser novamente conferida em relação ao preço total da fatura, número de embalagens e produtos rececionados, comparando com o obtido no sistema, para evitar a ocorrência de erros, como a não atualização de algum PVF ou alguma embalagem por rececionar. Depois de terminar a receção da encomenda, são verificados os produtos em falta não enviados pelo fornecedor e transferidos para outro fornecedor, para ser efetuada outra encomenda. Nas encomendas que contenham psicotrópicos e estupefacientes ou benzodiazepinas, é pedido automaticamente pelo sistema o código de barras das folhas que os acompanham, sendo estas posteriormente assinadas por um farmacêutico e arquivadas, para depois enviar às entidades competentes. No final, o operador assina as guias de remessa/faturas originais, que são enviadas para a contabilidade, onde ficam arquivadas para posterior comparação com o resumo das faturas

que o fornecedor envia à farmácia mensalmente. Após o seu pagamento, o fornecedor envia o recibo que fica arquivado juntamente com o resumo de faturas.

É no entanto de referir que todo este processo de receção e verificação de encomendas é também extremamente importante, devendo ser feito de uma forma segura, responsável e profissional, de forma a garantir a qualidade do serviço prestado.

## **5.6. Motivos que justificam uma devolução e seu processamento**

Na receção de uma encomenda verifica-se sempre o estado da embalagem do produto ou medicamento, o preço faturado, o prazo de validade, a quantidade rececionada e os produtos enviados, como já foi referido anteriormente. Quando se verifica algum erro nalgum dos parâmetros anteriores é feita uma nota de devolução com a máxima urgência diretamente ao fornecedor para regularizar a situação. A nota de devolução tem de ser emitida em triplicado (o original e o duplicado são enviados juntamente com os produtos para o fornecedor e o triplicado permanece arquivado na farmácia) e nesta tem que constar os produtos devolvidos, a sua quantidade, o motivo da devolução, o nome do fornecedor e a data. Posteriormente o fornecedor procede ao envio do produto em falta ou danificado, podendo também enviar uma nota de crédito à farmácia.

A devolução de produtos de frio e estupefacientes é feita em separado.

Existe ainda a possibilidade de recolha de lotes por parte do Infarmed ou do fabricante devido a erros na rotulagem, deteção de impurezas, quantidade de princípio ativo inferior à indicada ou erros de fabrico.

## **5.7. Aplicação das margens legais de comercialização na marcação de preços**

O PVP dos MSRM deve estar impresso na cartonagem dos mesmos. Este preço inclui uma margem de lucro que é fixa para qualquer farmácia <sup>(4)</sup>. Durante a realização do meu estágio assisti a uma alteração de PVF e PVP de muitos medicamentos e produtos, pelo que era necessário realizar uma cautelosa análise e atualização dos preços das embalagens rececionadas. De modo a não haver prejuízo para a farmácia, os produtos que já se encontravam disponíveis no stock da farmácia foram vendidos ao PVP definido no ato da sua compra. Nestas situações é necessário, portanto, confirmar sempre se o preço cobrado ao utente não é superior ao impresso na cartonagem, de modo a evitar possíveis conflitos com os utentes.

Em relação aos produtos de venda livre, como, por exemplo, os MNSRM, medicamentos e produtos veterinários, dispositivos médicos, produtos de dermocosmética e puericultura, o preço é determinado pela farmácia, de acordo com o preço de custo ao fornecedor, que é acrescido do IVA respetivo e da margem de lucro imposta pela farmácia.

## 5.8. Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é um processo crucial para a garantia de que todos os produtos existentes na farmácia se encontram em perfeitas condições de uso e segurança. Deve ser iniciado logo no momento da receção e entrada do produto na farmácia, verificando-se se o produto ou medicamento existe ou não em stock. No caso de existir, mantém-se no sistema a validade mais curta, caso contrário deve introduzir-se o prazo de validade indicado na caixa. No início de cada mês procede-se também à impressão de uma listagem com todos os medicamentos e produtos com uma validade inferior a 3 meses, constituída pelo nome do produto, o código, o local onde está armazenado, o prazo de validade e a quantidade dos mesmos, sendo estes depois conferidos manualmente e separados dos restantes através da sua colocação num local específico. Se apresentarem um prazo de validade superior ao indicado pela listagem, é anotado o prazo mais curto das embalagens presentes, sendo este valor depois atualizado no sistema informático. Quando é necessário proceder à sua devolução, verifica-se qual o último fornecedor que enviou o produto ou medicamento em causa e emite-se uma nota de devolução. Se esta for aceite pelo fornecedor, este envia uma nota de crédito ou procede à reposição do mesmo produto com validade superior. No caso de não ser aceite, os produtos são novamente enviados para a farmácia e tem de se fazer a chamada “quebra” dos mesmos para, desta maneira, manter atualizado o stock.

## 6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

As farmácias são, na maioria das vezes, o último ponto de contato entre o utente e o sistema de saúde. O utente ao deslocar-se à farmácia procura o melhor atendimento possível e espera que as suas dúvidas sejam esclarecidas, reproduzindo posteriormente uma imagem da farmácia e do farmacêutico. O atendimento e dispensa de medicamentos ao utente deve ser personalizado, adaptando a postura e a linguagem conforme o nível sociocultural e a idade do utente. Esta relação deve ser de confiança, honestidade e competência para que o utente se sinta seguro sobre a dispensa e o aconselhamento prestado pelo farmacêutico. São inúmeros os tipos de utentes com os quais se contacta diariamente na farmácia, desde jovens, a adultos e idosos. A informação prestada pelo farmacêutico a cada tipo de utente deve portanto ser clara e precisa, garantindo que o utente entendeu perfeitamente a posologia e modo de administração, a indicação terapêutica, contra-indicações, interações, efeitos adversos e modo de acondicionamento do produto dispensado. Por vezes quando a comunicação oral não se mostra suficiente, o farmacêutico tem de recorrer ao uso de outros instrumentos para tentar manter a adesão à terapêutica, como o uso de pictogramas e de informação escrita nas embalagens ou em material de suporte. O farmacêutico também deve estar alerta e notificar todas as suspeitas de reações adversas, derivadas do uso de medicamentos, ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

## 6.1. Princípios éticos que devem nortear a interação com o utente

A prática farmacêutica na farmácia é orientada por critérios ético-profissionais, sendo o farmacêutico reconhecido como um profissional de saúde cuja conduta é regida por um Código Deontológico, por princípios éticos, e por um Manual de BPF, que devem estar sempre presentes no exercício da sua atividade.

De acordo com o Código Deontológico da OF <sup>(6)</sup>:

“ 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.”

“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 diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde.”

“Nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes.”

Toda a equipa da farmácia está obrigada ao sigilo profissional <sup>(6)</sup>:

“O sigilo profissional obriga os farmacêuticos a absterem-se de mencionar ou comentar factos que possam violar a privacidade do doente, designadamente os que se relacionam com o respetivo estado de saúde.”

Sendo a profissão farmacêutica uma profissão exercida maioritariamente em equipa, o bom relacionamento profissional é fundamental <sup>(6)</sup>:

“Os farmacêuticos devem manter entre si um correto relacionamento profissional, evitando atitudes contrárias ao espírito de solidariedade, lealdade e auxílio mútuo e aos valores éticos da sua profissão.”

“O farmacêutico não pode estabelecer conluios com terceiros, indicar um determinado medicamento ou produto de um dado laboratório ou marca só por ser mais vantajoso em termos económicos para a farmácia, ou mesmo dispensar produtos que não estejam científica e tecnicamente comprovados.”

## **6.2. Postura e linguagem adequada ao nível sociocultural do utente**

Os farmacêuticos na dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde devem transmitir todas as informações de modo seguro e eficaz, adaptando-se ao nível sociocultural e necessidades individuais de cada utente, de forma a maximizar o resultado terapêutico. O farmacêutico além de adotar uma postura correta e linguagem adequada, deve ser sempre gentil, falar de forma simples, clara e compreensível, respeitando sempre a autonomia e capacidade de decisão do utente.

## **6.3. Prestar informação verbal e escrita ao utente, relativamente à posologia e ao modo de administração dos medicamentos**

Como já foi referido, dependendo do tipo de utente que se desloca à farmácia, o farmacêutico deve adotar uma postura, linguagem e atendimento diferenciados para cada situação. No caso de um doente mais idoso que não tenha tanta facilidade em perceber e decorar a posologia e o modo de administração do medicamento, é por exemplo importante facultar-lhe toda a informação acerca do fármaco, quer oralmente no momento da dispensa, quer por escrito (nas embalagens dos medicamentos e/ou em material adicional), de forma a proporcionar ao utente um maior esclarecimento, garantindo um maior cumprimento do tratamento farmacológico.

## **6.4. Reconhecer como e quando transmitir ao utente informação relativa a precauções de utilização e contra-indicações**

No dia-a-dia da farmácia, por vezes, existem situações nas quais o farmacêutico deve intervir, tais como quando é dispensado um medicamento com margem terapêutica estreita, medicação nova para o utente ou por falta de informação deste sobre possíveis interações com outros produtos ou medicamentos, que possam pôr em risco a eficácia do tratamento e saúde do utente. O farmacêutico deve portanto em todas as situações informar, esclarecer, motivar e sensibilizar o utente para o uso correto do medicamento e para as vantagens de tomar os medicamentos de forma correta e eficaz, relembrando também os resultados prejudiciais do seu consumo desadequado e em exagero, efeitos tóxicos indesejáveis, interações e contra-indicações.

## **6.5. Investigar a ocorrência de interações, efeitos indesejáveis e reações adversas dos medicamentos**

A dispensa de um medicamento, seja ele sujeito ou não a receita médica, deve sempre ser feita de forma a que o utente antes de sair da farmácia esteja esclarecido em relação à sua posologia, modo de administração, efeitos adversos e contra-indicações, devendo também questioná-lo se já o toma à algum tempo ou se é a primeira vez. Para um melhor acompanhamento do utente, é muito importante que o farmacêutico no momento do atendimento estabeleça uma relação com o utente, baseada num compromisso mútuo e de confiança. <sup>(7)</sup>

## **6.6. Promover e aplicar os princípios da farmacovigilância**

“A Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”.

<sup>(1)</sup> Em Portugal a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do SNF é o Infarmed. A notificação espontânea de reações adversas por farmacêuticos e outros profissionais de saúde é um método muito eficaz de promover a vigilância de todos os medicamentos existentes no mercado, pois nem todas as reações adversas aos medicamentos são observadas aquando da realização dos ensaios clínicos. Os profissionais de saúde devem portanto estar atentos às queixas, sintomas e sinais que os seus utentes possam apresentar e identificar quais as situações que necessitem de ser notificadas. Devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas, todas as suspeitas de reações adversas não descritas mesmo que não sejam graves, bem como todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves). Mesmo em caso de dúvida, qualquer caso de suspeita de reação adversa que preocupe o profissional de saúde deverá ser notificado. <sup>(1)</sup> O formulário de notificação de reações adversas pode ser obtido *online* no site do Infarmed (anexo I), onde deve descrever-se a reação adversa e identificar-se o medicamento provável que terá dado origem à mesma. Após corretamente preenchido, o formulário deve ser enviado às diversas Unidades de Farmacovigilância, que depois o enviam ao Infarmed para ser analisado.

## **6.7. Promover a conservação adequada dos medicamentos no domicílio**

Na farmácia existem certos medicamentos que requerem uma temperatura específica de armazenamento, tais como vacinas, insulinas, colírios, entre outros, devendo ser guardados e conservados no frigorífico. Existem também outros medicamentos que após a sua abertura ou reconstituição devem ser conservados no frio para evitar a sua degradação, tais como xaropes

de antibióticos. No momento da dispensa deste tipo de medicamentos, o farmacêutico deve alertar o doente para este facto, bem como para a validade dos mesmos após a sua abertura (os colírios e muitos xaropes, por exemplo, depois de abertos, dispõem de apenas um mês de validade). Em relação aos outros tipos de medicamentos, como comprimidos ou cápsulas, é importante também referir ao utente que este os deve conservar em lugar fresco e seco, ao abrigo da luz solar e fora do alcance das crianças.

## **6.8. Providenciar o correto reencaminhamento dos medicamentos fora de uso**

O farmacêutico além da dispensa e aconselhamento sobre medicamentos, também deve incentivar os seus utentes a reciclarem os medicamentos fora de prazo ou que já não usam, deixando-os na farmácia no contentor da Valormed. A Farmácia Parente possui um contrato com a Valormed, que fornece os contentores para a recolha destes medicamentos. Os contentores quando cheios são selados, pesados, identificados com o nome da farmácia e seu número identificativo e assinados pelo operador (anexo II). Posteriormente por intermédio dos laboratórios de distribuição são recolhidos e devolvidos à Valormed e substituídos por um contentor vazio. Os duplicados das fichas dos contentores são guardados na farmácia por tempo indefinido. <sup>(8)</sup>

## **7. Dispensa de Medicamentos**

Os medicamentos que são dispensados na farmácia podem ser MSRM, sendo ou não participados pelos diferentes sistemas de saúde, ou podem ser MNSRM, que não são participados, salvo raras exceções. Em todos estes tipos de medicamentos é sempre importante um bom aconselhamento por parte do farmacêutico, para promover o seu correto uso por parte dos utentes.

### **7.1. Leitura das prescrições médicas, receção administrativa e confirmação da sua validade/autenticidade**

A dispensa de MSRM apenas pode ser efetuada mediante a apresentação da mesma, pois a sua utilização, mesmo sob vigilância médica, constitui um risco. Existem as receitas médicas eletrónicas e as manuais. As receitas eletrónicas apresentam mais vantagens em relação às receitas manuais, tais como a diminuição do risco de erro ou confusão da dispensa dos medicamentos prescritos, facilitando o trabalho dos farmacêuticos. Atualmente é obrigatório a prescrição eletrónica de medicamentos, exceto em situações em que, pela sua natureza

## “Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”

subjetiva ou objetiva, dificultem ou impeçam o uso da prescrição eletrónica, sendo permitida a prescrição em receita manual desde que esteja devidamente identificada com o regime de exceção. As prescrições eletrónicas estão sujeitas às seguintes regras de prescrição <sup>(9)</sup>:

- a) Deve ser emitida informaticamente na hora da prescrição sendo rapidamente materializada, onde consta também os códigos e os preços dos medicamentos prescritos;
- b) Podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos na mesma receita com limite máximo de duas embalagens por medicamento. Por outro lado, podem ser prescritas numa só receita até quatro embalagens, apenas no caso de os medicamentos prescritos se encontrarem sob a forma de embalagem unitária;
- c) A prescrição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos não pode estar presente na mesma receita de outros medicamentos;
- e) A receita eletrónica é válida pelo prazo de 30 dias a contar da data da sua emissão. Não obstante, podem ser emitidas receitas eletrónicas renováveis, que podem conter até três vias, passando o prazo de validade de cada via a ser de seis meses contando desde a data de prescrição”.

Na farmácia quando o farmacêutico ou o técnico de farmácia recebem uma receita pelo utente, estes devem fazer uma leitura rápida e atenta da mesma, tendo em conta vários aspetos antes de aviar os medicamentos, tais como a validade da receita, a identificação do médico prescriptor e sua assinatura, identificação do local de prescrição e se não se trata de uma cópia. Também é importante questionar o utente se a medicação é para o próprio ou para algum familiar ou amigo, pois existem diferenças nas doses e posologias quanto à idade e sexo, bem como se é medicação habitual ou é a primeira vez que a vai tomar. Em seguida, o farmacêutico ou o técnico de farmácia devem proceder à dispensa dos medicamentos prescritos verificando qual o organismo responsável pela comparticipação e se o utente apresenta alguma complementaridade. A receita é depois colocada na impressora, que imprime no verso informações como o número do lote, o número da receita e o organismo que comparticipa, apresentando também um local para o utente assinar. O farmacêutico ou o técnico de farmácia devem de seguida inscrever no verso da receita a data e assinatura e colocar o carimbo da farmácia.

Após o atendimento do utente deve-se sempre conferir novamente as receitas em relação aos medicamentos dispensados e sua quantidade, assinaturas, organismo participador e validade, sendo colocadas em gavetas, organizadas por lote e organismos. Foram vários os organismos participadores presentes nas receitas, tais como o Sistema Nacional de Saúde (SNS), a Assistência na Doença aos Servidores do Estado (ADSE), o Sistema de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD/PSP), Sistema de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana (SAD/GNR), Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas (ADM), entre muitos outros. Desde o dia 1 de Abril de 2013 entraram em vigor os novos modelos de prescrição segundo o despacho N° 15700/2013, e o pagamento das

comparticipações do Estado na compra de medicamentos passou a ser encargo do SNS para beneficiários da ADSE, da ADM, SAD/PSP e SAD/ GNR.

Atualmente é o utente que tem o direito de opção sobre quais medicamentos quer levar, optando na maioria das vezes, pela alternativa mais barata. Muitos utentes apresentavam-se com receitas renováveis, compostas por 3 vias, com uma validade de 6 meses. O doente não tem, assim, de recorrer tantas vezes ao médico e observou-se que isto ocorre maioritariamente em terapêuticas crónicas. <sup>(1)</sup>

## **7.2. Avaliação e interpretação da prescrição médica, reconciliando as intenções do prescritor com o problema de saúde apresentado pelo doente**

O farmacêutico na dispensa de medicamentos, sejam estes sujeitos a receita médica ou não, deve sempre questionar o utente acerca da sintomatologia que apresenta e do grau de conhecimento da medicação prescrita, a fim de se constatar se a terapêutica é adequada. No caso de existirem dúvidas ou de se verificar uma terapêutica inadequada, o farmacêutico deve entrar em contato com o médico ou encaminhar o doente até este.

## **7.3. Símbolos médicos mais comuns nas prescrições**

As receitas médicas necessitam que obedecer a certos requisitos para serem consideradas válidas, devendo estar obrigatoriamente presente determinada informação <sup>(10)</sup>:

- a) Número da receita e local de prescrição;
- b) Identificação do médico prescritor, com a indicação do nome profissional, especialidade médica (se aplicável), número da cédula profissional e contato telefónico;
- c) Nome e número de utente e de beneficiário de subsistema (se aplicável);
- d) Entidade financeira responsável;
- e) Regime especial de comparticipação de medicamentos, (representado pelas siglas «R» e/ou «O») (se aplicável);
- f) Designação do medicamento, através da denominação comum internacional da substância ativa (DCI), da marca e código do medicamento representado em dígitos;
- g) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e posologia;
- h) Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável);
- i) Data de prescrição e sua validade;
- j) Assinatura do médico prescritor.

Muitas vezes para facilitar a informação e leitura da receita, os médicos recorrem a certos símbolos e letras. Os símbolos que são mais observados nas prescrições médicas estão relacionados com:

- a) A via de administração, como *Per os* (via oral), i.m. (via intramuscular), inj. (injetável), iv. (via intravenosa), nas. (via nasal);
- b) A frequência e intervalo das tomas, como ID (uma vez por dia), BID (duas vezes por dia), TID (três vezes ao dia), 12/12 (12 em 12 horas) e SOS (em caso de necessidade);
- c) O regime abrangido pelo utente, como R (reformado) e O (não reformado).

#### **7.4. Posologia e o modo de administração dos medicamentos dispensados**

O farmacêutico no momento da dispensa dos medicamentos ao utente, deve sempre questionar este se sabe como tomar o medicamento, seja este de terapêutica habitual ou novo e, no caso de dúvidas, esclarecê-las. Durante o meu estágio é de referir um exemplo no qual foi importante a intervenção, pois a doente em causa estava a administrar as doses de um inalador (Turbohaler®) de forma errada, não estando a cumprir com a terapêutica farmacológica prescrita. Neste caso foi fornecido à utente informação oral e explicado como funcionava o dispositivo de forma correta.

#### **7.5. Transmissão de informação relacionada com precauções e contraindicações**

Todos os medicamentos, sejam estes MSRM ou MNSRM, não são inócuos para a saúde, apresentando diversos efeitos secundários ou contraindicações, principalmente quando estes se destinam a populações com características especiais, como as crianças, idosos ou doentes crónicos. Muitas vezes a maneira errada de tomar o medicamento, também pode provocar danos ao utente, sendo estes casos perfeitamente evitáveis se for fornecida informação correta aos utentes no momento da sua dispensa. No decorrer do meu estágio ocorreram determinadas situações, onde a intervenção do farmacêutico foi importante. Uma delas foi com a toma de um medicamento para a osteoporose (Osseor®), onde a doente não estava a tomar à hora correta (tomava depois do almoço e devia estar a tomar após o jantar), nem respeitava os intervalos antes e após a sua toma (2h de intervalo entre refeições).

## **7.6. Dispensa de um medicamento sujeito a receita médica em urgência**

Na farmácia por vezes ocorrem situações, como por exemplo a validade da receita expirar ou o médico não prescrever medicação suficiente para o intervalo entre consultas médicas, onde após a avaliação da situação e tendo o farmacêutico conhecimento prévio do perfil farmacoterapêutico do utente, é dispensado o medicamento sem este apresentar a respetiva receita válida. Nestes casos o sistema informático permite fazer uma venda suspensa do medicamento, devendo o utente trazer mais tarde a respetiva receita médica para regularizar a situação.

## **7.7. Verificação farmacêutica da receita médica (após a dispensa)**

Após a dispensa dos medicamentos presentes numa receita médica é crucial proceder à sua verificação, para despistar possíveis erros que possam ter ocorrido e que ponham em risco a saúde do utente. São inúmeros os aspetos que os farmacêuticos necessitam de ter em conta na verificação nas receitas médicas:

- a) A validade da receita;
- b) A identificação e assinatura do médico prescritor;
- c) A identificação do local de prescrição;
- d) A identificação do utente;
- e) O número de medicamentos prescritos e dispensados na receita;
- f) Confirmar se os medicamentos prescritos e dispensados fazem parte do mesmo grupo homogéneo;
- g) Verificar se o organismo de comparticipação é o correto;
- h) A identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável);
- i) A assinatura do utente e do farmacêutico ou técnico de farmácia no verso da receita;
- j) O carimbo da farmácia e data da dispensa no verso da receita.

Em certos casos pode ser necessário colocar uma justificação relativa à dispensa quando uma embalagem tenha sido redimensionada, dispensa de um medicamento em substituição de outro esgotado que possua o mesmo efeito ou quando ocorra um erro de impressão.

## **7.8. Utilização da aplicação informática na dispensa de medicamentos**

O sistema informático utilizado nas farmácias para a dispensa de medicamentos é o Sifarma 2000. Este sistema permite, na opção “atendimento” fazer vendas (com participação, sem participação e suspensas), permitido também consultar preços, o stock do medicamento prescrito, o local onde está armazenado e, ainda, na parte da ficha do produto consultar a informação científica do fármaco, desde a posologia, indicações terapêuticas, informação para o farmacêutico e utente, efeitos adversos e secundários, contraindicações e interações com outros fármacos.

Permite também realizar vendas suspensas e a crédito. Realiza-se uma venda suspensa no caso de o utente não pretender levar todos os medicamentos presentes numa receita médica de uma só vez ou quando quer levar um medicamento que seja necessário urgentemente e se compromete a trazer a receita mais tarde para regularizar a situação. Nestes casos são impressos dois talões de confirmação de venda suspensa (um para o utente e outro para a farmácia), sendo que no segundo caso o utente também tem que pagar a totalidade do medicamento, que é posteriormente reembolsado aquando da entrega da respetiva receita e talão de venda suspensa. A realização de uma venda a crédito aplica-se apenas a utentes com conta na farmácia e que geralmente pagam a medicação no final do mês. Existem ainda, as vendas suspensas e a crédito, sendo que neste caso o utente não efetua o pagamento da parte do medicamento que lhe compete. Nestas duas últimas situações é emitido um talão de crédito para o utente e um talão comprovativo de crédito para a farmácia, devidamente assinado pelo utente.

## **7.9. Princípios dos acordos existentes com o SNS e com as outras entidades**

São vários os organismos, regimes de participação, sistemas e seguros de saúde que podem constar nas receitas para participação dos MSRM, bem como alguns MNSRM. O farmacêutico necessita portanto de saber identificar cada tipo de organismo para poder registar corretamente no sistema o regime de participação que o utente tem direito. Cada organismo participante possui no Sifarma 2000 um código que o identifica:

- a) SNS, ADSE, SAD PSP, SAD GNR e IASFA - 01;
- b) SNS, ADSE, SAD PSP, SAD GNR e IASFA-Pensionistas - 48;
- c) SNS-Portarias- 45
- d) SNS-Portarias-Pensionistas - 49;
- e) SNS-Diabetes - DS;
- f) SNS-Lúpus/Hemof./Hemogl. - 67;
- g) Entre outros.

Dentro de cada organismo, podem ainda existir diferentes regimes de comparticipação como no caso do SNS, em que existe o regime geral (01), que abrange todos os utentes do SNS e o regime especial (48), que abrange todos os pensionistas que recebem uma pensão mensal inferior ao salário mínimo nacional.

Assim sendo, para o regime geral o Estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos (90%, 69%, 37%, 15%) consoante a sua classificação farmacoterapêutica (Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro, alterada pela Portaria n.º 994-A/2010, de 29 de Setembro, pela Portaria n.º 1056-B/2010, de 14 de Outubro e pela Portaria nº78/2014, de 3 de Abril) caso não estejam incluídos na lista de medicamentos considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida (como a insulina).

Existem, ainda, as portarias e despachos. Certas doenças, como o Lúpus, a Hemofilia e o Alzheimer, estão sujeitas a um regime de comparticipação especial, sendo escrito na receita o despacho correspondente a cada uma.

O médico deve referir estas Portarias e Despachos na receita médica, para que o utente obtenha uma percentagem de comparticipação superior à referente ao sistema de saúde do qual é beneficiário. (anexo III) <sup>(11)</sup>

No caso em que existe complementaridade de dois organismos, o código informático é diferente, como por exemplo:

- a) SBC-SNS - M9;
- b) EDP Savida-SNS - AA.

Nestes casos é necessário tirar uma fotocópia da receita e do cartão de identificação do subsistema, sendo a receita original enviada para o organismo primário (por exemplo o SNS) e a fotocópia para o segundo organismo que faz a comparticipação (por exemplo o SBC). Também pode existir complementaridade com seguros de saúde, como a Multicare e a Medis.

## **7.10. Requisitos legais em vigor relativamente à dispensa de psicotrópicos/estupefacientes**

Os medicamentos psicotrópicos/estupefacientes constituem um grupo de fármacos que, atuam no sistema nervoso central, podendo levar a dependência física, psicológica e a tolerância, estando portanto sujeitos a uma legislação especial, existindo um grande controlo na sua dispensa. Na Farmácia Parente os medicamentos psicotrópicos/estupefacientes encontram-se guardados nas gavetas juntamente com os outros medicamentos e organizados por ordem alfabética. Na área de receção de encomendas estão guardadas todas as faturas com o número de registo de entrada destes medicamentos, numa capa de requisições específica. A dispensa de medicamentos psicotrópicos/estupefacientes é igual à referida para os outros medicamentos, devendo ter-se em atenção a validade, organismo responsável pelo pagamento e assinatura do médico prescriptor, exceto que no caso destes medicamentos, o

sistema informático obriga ao preenchimento de um documento onde se indique o nome completo do doente, morada, número do Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão do adquirente, bem como a sua idade e nome e especialidade do médico prescriptor. O adquirente deve obrigatoriamente ter mais de 18 anos de idade. No final do atendimento, é impresso no verso da receita original os respetivos dados da venda, seguida da assinatura do adquirente, e são impressos dois recibos que são anexados às duas cópias. O original da receita é depois enviado para o respetivo organismo de forma a obter a comparticipação, sendo que um duplicado fica guardado na farmácia durante 5 anos e o outro é enviado ao Infarmed, que é a entidade responsável pelo controlo destes. <sup>(12)</sup>

### **7.11. Dispensa de produtos ao abrigo de protocolos**

Os produtos ao abrigo de um protocolo, independentemente do sistema ou subsistema que apresentem, devem ser faturados a um organismo em específico.

A Diabetes é uma condição que exige um controlo farmacológico diário e autovigilância constante, existindo um protocolo para esta patologia que consiste num acordo entre o Estado e as farmácias.

Na dispensa de um produto ao abrigo do protocolo da Diabetes, são cedidas lancetas, seringas, agulhas (comparticipadas a 100%) e tiras reativas destinadas à pesquisa da glicémia capilar, glicosúria e cetonúria (comparticipadas a 85%), de acordo com a *Portaria nº364/2010, de 23 de Junho*. As farmácias não possuem qualquer margem de lucro sobre estes produtos, sendo a sua cedência apenas efetuada mediante a apresentação de uma prescrição médica válida, em que nesta só podem constar os produtos abrangidos pelo Protocolo.

### **7.12. Enquadramento legislativo relativo à dispensa de genéricos**

Medicamento genérico define-se como “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”. <sup>(4)</sup>

Atualmente, segundo a legislação mais recente, explicitada na Lei n.º 11/2012, de 8 de Março, o médico tem de prescrever por DCI e o utente tem o direito de opção entre os medicamentos que cumpram a prescrição, ou seja, medicamentos pertencentes ao mesmo grupo homogéneo. A prescrição também pode excecionalmente incluir a denominação comercial do medicamento, marca ou indicação do nome do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) nas seguintes situações <sup>(13)</sup>:

-prescrição de um medicamento com substância ativa para a qual ainda não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças;

-justificação do prescritor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito, sendo apenas admissível nos seguintes casos:

- a) Prescrição de medicamentos com margem, ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo Infarmed;
- b) Fundada suspeita, previamente reportada ao Infarmed, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias;

Nos casos previstos nas alíneas a) e b) o utente não tem o direito de opção e no caso previsto na alínea c), o direito de opção do utente está limitado a medicamentos com preço igual ou inferior ao do medicamento prescrito.

As farmácias devem ter sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos genéricos, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo, sendo dispensado o de menor preço, salvo se for outra a opção do utente. <sup>(13)</sup>

## 8. Automedicação

As farmácias são muitas vezes o primeiro local que os utentes recorrem para um alívio rápido de alguns sintomas ou problemas de saúde menores, tais como sintomas gripais, dores musculares, articulares ou de cabeça, sintomas de obstipação e diarreias, entre muitos outros. Os utentes também procuram a farmácia para a compra e aconselhamento sobre outros produtos de saúde, como suplementos alimentares e dietéticos, dermocosmética e medicamentos preventivos de certas situações, como a fadiga psicológica, imunitária e física. O rápido atendimento, bem como a confiança nos conhecimentos científicos dos farmacêuticos, fazem com que os utentes se desloquem a este local de saúde em detrimento muitas vezes do médico.

A automedicação define-se como a “instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente, de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”. São inúmeros os casos de automedicação, sendo portanto crucial a intervenção do farmacêutico na orientação da utilização, ou não, do tipo de medicamento solicitado pelo utente, bem como o encaminhamento para o médico quando ache necessário. <sup>(1)</sup> O farmacêutico deve ter um cuidado adicional no aconselhamento relativamente a populações mais sensíveis, como bebés, crianças, idosos, grávidas, mulheres a amamentar, doentes crónicos como hipertensos, insuficientes cardíacos ou diabéticos, entre outros, em que por vezes a automedicação não é aconselhada.

## **8.1. Medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica**

Os medicamentos em relação à sua dispensa na farmácia podem ser classificados como MSRM e MNSRM.

De acordo com o decreto de lei nº 176/ 2006 (Estatuto do Medicamento), os MSRM são medicamentos que preencham uma das seguintes condições <sup>(4)</sup>:

- Possam constituir, direta ou indiretamente, um risco para a saúde do doente mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, seja direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar;
- Sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica.

Os MSRM apenas podem ser vendidos em farmácias, mediante a apresentação de uma receita médica. O preço destes medicamentos é fixo e encontra-se inscrito na embalagem.

Os MNSRM, também designados por medicamentos de venda livre ou OTC's (Over the Counter), são todos aqueles medicamentos que não preenchem qualquer uma das condições referidas anteriormente e não são comparticipáveis, salvo raras exceções. Os MNSRM podem ser dispensados nas farmácias e nos locais de venda autorizados para o efeito, sem necessidade de apresentação de receita médica, sendo o seu preço sujeito a um regime de preços livres, não se encontrando inscrito na embalagem. <sup>(14)</sup>

Os MNSRM podem ser dispensados livremente pelo farmacêutico, que assume a total responsabilidade na sua decisão, contrariamente aos MSRM, nos quais esta responsabilidade é primariamente do médico prescritor. Para que o consumo deste tipo de medicamentos seja efetuado da forma mais segura e eficaz, o farmacêutico deve informar e orientar o utente sobre o seu uso racional, precauções e contra-indicações.

## **8.2. Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos**

A abordagem ao utente e ao medicamento deve centrar-se sempre na racionalidade e na adequação ao seu uso. O farmacêutico deve assegurar-se de que possui informação suficiente para avaliar corretamente o problema de saúde específico de cada utente, como qual é o problema, quais os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos. Este profissional de saúde deverá ainda avaliar se os sintomas podem ou não ser associados a uma patologia grave, que em caso afirmativo, o utente deverá ser aconselhado a recorrer a uma consulta médica. No caso de patologias menores, como dores musculares, deverá ser dada informação adequada ao utente, só devendo ser-lhe dispensados medicamentos em caso de manifesta necessidade. <sup>(1)</sup> Quando a situação se puder resolver sem

o recurso a medicamentos, devemos enfatizar isso mesmo ao utente. Os MNSRM apesar de serem de venda livre, não significa que sejam totalmente inócuos, pelo que todo o cuidado na cedência destes medicamentos é essencial. Além disso, há que ter em conta que a automedicação pode mascarar sintomas, dificultar ou atrasar o diagnóstico e resoluções terapêuticas, bem como favorecer o aparecimento de reações adversas e/ou interações medicamentosas. Existem certas situações onde o farmacêutico deve à partida encaminhar o utente ao médico, como febre e sintomas gripais em crianças com menos de 2 anos de idade, uma tosse persistente à mais de 2 semanas, entre outras.

### **8.3. Riscos da automedicação**

A automedicação pode acarretar certos riscos, que algumas vezes são negligenciados pelos utentes, sendo importante a intervenção por parte do farmacêutico na educação e informação destes para o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos. Como riscos da automedicação, são de referir:

- a) A sobredosagem, que pode desencadear reações adversas;
- b) O efeito aditivo, por toma do medicamento por períodos de tempo prolongados;
- c) Os erros na posologia e modo de administração;
- d) As interações medicamentosas com outros medicamentos que o doente esteja a tomar;
- e) O mascarar da verdadeira doença, atrasando o seu diagnóstico e tratamento adequados.

É necessário também ter em atenção que determinados grupos populacionais por si só já constituem um risco, como é o caso das mulheres grávidas, a amamentar, lactentes, crianças, idosos e doentes crónicos (hipertensos, insuficientes cardíacos, renais ou hepáticos, diabéticos, asmáticos, epilépticos).

A automedicação apesar destes riscos também apresenta alguns benefícios, quer para o indivíduo, quer para a sociedade, pois vai permitir a resolução de problemas menores de saúde de forma rápida e com menor gasto de recursos financeiros, bem como evita o tempo de espera da consulta médica e os respetivos encargos.

### **8.4. Quadros sintomáticos que requerem terapêutica medicamentosa e quadros que podem ser abordados apenas com medidas não farmacológicas**

Em todas as situações em que o doente se desloque à farmácia a pedir um medicamento para aliviar determinado sintoma ou condição, o farmacêutico deve averiguar se os sintomas ou a condição são passíveis de tratamento apenas com medidas não farmacológicas, como por exemplo a maior ingestão de líquidos para um estado gripal ou diarreia, a ingestão de fibras

para a obstipação, entre outros. No entanto, caso o farmacêutico verifique que é necessário medicação, deve abordar o utente e perguntar para quem se destina a medicação, bem como eventuais patologias ou alergias que o doente possa apresentar. Por exemplo, na presença de uma tosse que incomode o doente e que não dure há muitos dias deve recomendar-se um mucolítico/expetorante ou antitússico conforme esta seja produtiva ou não. Em casos mais graves ou piora dos sintomas deve encaminhar o utente para o médico.

### **8.5. Indicação farmacêutica de um MNSRM**

Na indicação farmacêutica, o farmacêutico responsabiliza-se pela seleção de um MNSRM ou de eventual tratamento não farmacológico com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, auto-limitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. <sup>(1)</sup>

Nestes casos, o farmacêutico deve assegurar-se de que possui informação suficiente para avaliar corretamente o problema de saúde específico de cada utente, como informação sobre qual é o problema, quais os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos, bem como se tem alguma patologia, medicação habitual ou alergia. O farmacêutico deverá ainda avaliar se os sintomas do utente podem ou não estar associados a uma patologia grave, devendo em caso afirmativo, ser aconselhado a consultar o médico. No caso de o farmacêutico verificar que se trata apenas de uma patologia menor, como uma gripe ou alergia, deverá ser dada informação adequada ao utente, devendo apenas dispensar medicamentos em caso de manifesta necessidade. <sup>(1)</sup>

### **8.6. Complementar a dispensa de um MNSRM com as indicações necessárias e suficientes para promover o seu uso racional**

O farmacêutico após verificar que não existe qualquer contraindicação para a dispensa do medicamento deve fornecer ao utente todas as informações necessárias para o uso racional, seguro e eficaz do medicamento, assim como as suas indicações terapêuticas, modo de administração, dosagem, posologia, contraindicações, interações medicamentosas, reações adversas, efeitos indesejáveis e tempo necessário para se verificarem melhorias, quer verbalmente, quer por escrito. Deve, também informar o utente que caso os sintomas não melhorem, este deve-se dirigir ao médico.

### **8.7. Protocolos em automedicação**

Existe, no anexo do Despacho n.º 17690/2007 de 23 de Julho, uma lista de situações passíveis de automedicação ou protocolos, que são de extrema importância já que uniformizam o modo

de atuação dos farmacêuticos. <sup>(15)</sup> As situações que mais surgem na farmácia são: constipações, tosse seca/com expetoração, dores de cabeça e de garganta, obstipação, diarreia, alergias, entre outras.

## 9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A farmácia, apesar de se centrar na dispensa de medicamentos, possui também uma vasta gama de outros produtos de saúde que exigem, mais uma vez, um conhecimento por parte do farmacêutico sobre as aplicações dos mesmos, de forma a prestar um aconselhamento adequado aos seus utentes.

### 9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Segundo o *Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro*, define-se um Produto Cosmético, como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. <sup>(16)</sup> Estes produtos, apesar de não serem medicamentos, são muitas vezes prescritos por médicos para tratamento, ou adjuvante no tratamento, de várias patologias, apesar de na maioria dos casos serem procurados pelos utentes sem qualquer indicação médica.

Na farmácia, são várias as marcas que encontram-se à disposição dos utentes, tais como Avène®, Aderma®, La Roche-Posay®, Gálenic®, Uriage®, Roc®, Ducray®, Klorane®, Vichy®, Mustella®, Lutsine®, Babe®, Neutrogena®, Decubal®, entre muitas outras, o que assegura uma enorme variedade e possibilidade de escolha aos utentes. Estas marcas, ao longo do ano, promovem na farmácia, através das visitas dos seus delegados, ações de formação, disponibilizando todas as informações sobre os seus produtos e aplicações, com ênfase para as novidades colocadas no mercado.

Os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene disponíveis na farmácia são:

- Cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele, tanto do rosto, como do corpo;
- Produtos anti-rugas;
- Produtos para maquilhagem e desmaquilhagem do rosto e dos olhos;
- Sabonetes, sabões, e outros produtos para limpeza;
- Produtos para cuidados íntimos, de uso externo;
- Perfumes e águas-de-colónia;
- Desodorizantes e anti-transpirantes;

- Depilatórios;
- Produtos capilares;
- Produtos para a barba;
- Produtos para higiene oral;
- Produtos para proteção solar e pós-solar;
- Entre outros.

Estes produtos têm que obedecer a legislação própria, diferente da dos medicamentos, mas ainda assim uma legislação suficiente para preservar a saúde pública. Os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene são regulamentados pelo DL n.º 189/2008, de 24 de Setembro, alterado pelos DL n.º 115/2009, de 18 de Maio, e DL n.º 113/2010, de 21 de Outubro.

O fabrico, controlo, segurança e cumprimento da legislação aplicável a estes produtos é da responsabilidade do fabricante, importador ou responsável pela colocação dos produtos no mercado. No entanto, é o Infarmed a entidade que os regula, tendo a missão de supervisionar o mercado de produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso da população a produtos cosméticos de qualidade, eficazes e seguros. <sup>(17)</sup>

Estes produtos pelo fato de poderem ser encontrados em farmácias e a sua utilização poder ser aconselhada por um farmacêutico, confere-lhes uma maior fiabilidade para o utente.

O farmacêutico deve ter a capacidade de identificar o tipo ou problema de pele do utente, de forma a seleccionar o produto ideal para cada situação, e caso necessário, uma combinação de produtos que pode ser utilizada, aplicando o aconselhamento adequado e retirando qualquer dúvida aos utentes, garantindo a máxima segurança na utilização dos mesmos. No momento do atendimento é importante diferenciar entre um problema estético e outro que implique a consulta a um médico. A identificação das principais patologias de pele, tais como eczema, dermatites, acne, rosácea, psoríase, micoses, hiperpigmentação, entre outras, é assim imprescindível. Deve-se ainda ter em atenção a composição dos produtos que são cedidos e saber identificar possíveis constituintes que possam causar alergias aos utentes.

No final do atendimento, o utente deve ser informado da forma de aplicação correta do produto que adquiriu, qual a duração do tratamento e outros conselhos e advertências que surjam como importantes.

## **9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial**

A alimentação do indivíduo deve ser ajustada ao seu estado nutricional, quer para manter ou recuperar de uma deficiência nutricional, devido a condições fisiológicas especiais, ou ainda, como adjuvante no tratamento de uma condição patológica. São vários os produtos para alimentação especial disponíveis na farmácia, com vista a suprir as necessidades nutricionais dos utentes.

O Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de Junho define os alimentos destinados a uma alimentação especial como sendo aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem dos alimentos de consumo corrente, e mostrem-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas de pessoas. <sup>(18)</sup>

Na Farmácia Parente estão disponíveis alguns destes produtos como, por exemplo, o Fortimel® - suplemento hiperproteico, o Fantomalt® - suplemento glucídico e o Protifar® - suplemento proteico.

Estes alimentos devem cumprir as disposições obrigatórias aplicáveis aos géneros alimentícios de consumo corrente, salvo quanto às alterações previstas pelo regime legal específico estabelecido pelo *DL n.º 74/2010, de 21 de Junho*. De acordo com este Decreto-Lei, as principais patologias ou situações que podem conduzir à necessidade de alimentação especial são enumeradas em três grupos <sup>(18)</sup>:

- ✓ Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados. Como exemplo, temos os géneros alimentícios especialmente adaptados a pessoas diabéticas, com intolerância ao glúten ou os alimentos com fins medicinais específicos;
- ✓ Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos. Como exemplo, referem-se os alimentos com valor energético baixo ou reduzido que são destinados ao controlo de peso, os alimentos adaptados a esforços musculares intensos.
- ✓ Lactentes (crianças até aos 12 meses de idade) ou crianças de pouca idade (dos 12 aos 36 meses) em bom estado de saúde.

Nos dois primeiros casos, os alimentos podem ser qualificados como alimentos «dietéticos» ou «de regime». <sup>(18)</sup>

Apesar de alguns destes produtos serem comercializados nas grandes superfícies comerciais, o aconselhamento correto por parte do farmacêutico acerca da sua utilização é extremamente importante para que o seu consumo seja feito de forma equilibrada e segura.

De acordo com o Despacho n.º 14319/2005 (2ª série) verifica-se que a comparticipação é feita a 100% para certos produtos dietéticos, tais como as misturas de aminoácidos, triglicerídeos de cadeia média, pós dietéticos e produtos dietéticos hipoproteicos, desde que sejam prescritos pelos centros de tratamento designados pelo Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães (IGM), ou nas unidades hospitalares de doenças metabólicas protocoladas com o referido Instituto, que sejam necessários a pessoas com erros congénitos do metabolismo (do grupo das aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, doenças do ciclo da ureia, défices da β-oxidação dos ácidos gordos, nomeadamente fenilcetonúria, hiperfenilalaninemia, leucínose, homocistinúria, tirosinemias, hiperlisinemia, acidúria argininosuccínica, acidúria propiónica, acidúria metilmalónica, acidúria isovalérica, acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica,

acidúria glutárica do Tipo I, citrulinemia, déficit em OCT, déficit em CPS I, argininemia, e galactosemia).

A alimentação especial, bem como os suplementos alimentares, encontram-se regulados pelo Ministério da Agricultura.

### 9.3. Produtos dietéticos infantis

A população pediátrica é conhecida como sendo muito exigente em vários aspectos, sendo um deles a própria alimentação. A existência de várias condições naturais nesta população, bem como a propensão à criação de alergias alimentares, levam a que os cuidados na sua alimentação sejam redobrados, de maneira a permitir um crescimento e desenvolvimento, tanto físico como psicológico, ideais.

O aleitamento materno traz inúmeros benefícios, tanto para o bebê, como para a mãe. O leite materno fornece ao bebê os nutrientes que estes necessitam para o seu crescimento e desenvolvimento saudáveis, sendo recomendado em exclusivo, sempre que possível, até aos seis meses de idade. Para o bebê está adaptado às suas necessidades nutricionais e digestivas, possuindo também anticorpos que lhe conferem proteção imunológica, tão importante nestes primeiros meses de vida. A partir dos 6 meses de idade, com a introdução de novos alimentos, como as papas, a mãe pode continuar com a amamentação, podendo prolongar-se até os 2 anos de idade. Como já mencionado, a amamentação também traz vantagens para a mãe nomeadamente, ao promover a normalização do tamanho e forma do útero prevenindo as hemorragias pós-parto, ajudar no retorno ao peso ideal e está associado a uma menor probabilidade de esta vir a ter cancro da mama. Torna-se assim importante promover a amamentação do bebê com leite materno. No entanto, existem situações em que isto não é possível (o leite materno não é suficiente, em situações muito específicas de patologia da mãe ou do bebê), sendo necessário recorrer aos leites e papas existentes no mercado.

Existem vários tipos de leites e fórmulas infantis:

- a) Leites para lactentes (0-6 meses);
- b) Leites de transição (6-12 meses);
- c) Leites de crescimento (12-36 meses);
- d) Leites e fórmulas especiais (leites anti-regurgitantes (AR), hipoalergénicos (HA), anti-cólicas (AC), anti-obstipantes (AO), anti-diarreicos (AD), sem lactose, leites para prematuros, entre outros).

Relativamente às farinhas, estas podem ser lácteas ou não lácteas, conforme necessitem de água ou leite para a sua preparação respetivamente, e com ou sem glúten (o glúten só para bebés a partir dos 6 meses). Também se encontram no mercado boiões de alimentos (contendo fruta, carne ou legumes).

No momento da dispensa de um leite ou outro produto de alimentação infantil, o farmacêutico deve fornecer conselhos e informações importantes à sua correta

administração, como informar o utente sobre as quantidades de água e leite a adicionar no biberão ou papa, bem como enfatizar a necessidade da esterilização dos biberões, tetinas e chupetas, que podem ficar facilmente contaminados e transmitir infeções ao bebé ou criança. Existem determinadas situações específicas que levam a alterações no esquema habitual da alimentação infantil, que são:

- a) Alergias ao leite ou a outros produtos alimentares;
- a) Cólicas intestinais;
- b) Regurgitação da alimentação;
- c) Gases intestinais;
- d) Obstipação frequente.

Os profissionais de saúde estão proibidos por lei de fazer qualquer tipo de publicidade quando se tratam dos primeiros leites, devendo sempre alertar os utentes para a importância do aleitamento. No Decreto-Lei n.º 53/2008 de 25 de Março estão definidas as normas de rotulagem, composição, apresentação e publicidade destes produtos.

#### **9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

A fitoterapia é um método terapêutico que utiliza as plantas ou, mais precisamente, a parte ativa das plantas, beneficiando das suas propriedades preventivas e curativas, com o objetivo de obter um efeito terapêutico benéfico. Por sua vez, os nutracêuticos, são alimentos ou parte dos alimentos que apresentam benefícios para a saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças. <sup>(19)</sup>

Estes produtos podem encontrar-se sob várias formas e apresentações farmacêuticas, como chás, comprimidos, cápsulas, ampolas bebíveis, entre outras. Na Farmácia Parente alguns produtos de fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos) existentes são:

- a) Chás Moreno<sup>®</sup> (quebra pedra, barbas de milho, erva-cidreira, erva de S. Roberto, flor de laranjeira, sene, hipericão) e Chá Imperial<sup>®</sup>;
- b) Arkocápsulas<sup>®</sup> (alcachofra, ginkgo, hamamelia, alho, dente de leão);
- c) Centrum<sup>®</sup> (cardio, select 50+);
- d) Movitum<sup>®</sup>;
- e) Selenium-ACE<sup>®</sup>;
- f) Stress-tabs<sup>®</sup>;
- g) Ceregumil<sup>®</sup>;
- h) Viterra<sup>®</sup>;
- i) Entre outros.

Existem diversos utentes que recorrem a este tipo de produtos para alívio de sintomas e cura de algumas patologias, mas também para o seu bem-estar físico e intelectual. A qualidade e

segurança destes produtos é muito importante, devendo o farmacêutico ter um papel ativo na informação acerca da sua utilização, desmistificando a ideia que por se tratarem de produtos naturais são inócuos ou inofensivos para a saúde, alertando portanto os utentes para as suas contra-indicações, efeitos adversos e múltiplas interações com diversos fármacos.

Na dispensa destes produtos, o farmacêutico deve questionar o utente sobre qual o produto desejado, qual o efeito pretendido, a presença ou não de patologias e se existe terapêutica medicamentosa concomitante.

## 9.5. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)

O medicamento de uso veterinário é segundo o DL n.º 148/2008, de 29 de Julho, definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.<sup>(20)</sup>

Os MUV são muitas vezes procurados por utentes, que devido à situação económica atual, recorrem à farmácia antes de consultar um médico veterinário, para tentar resolver o problema do seu animal. Os farmacêuticos devem portanto verificar as condições que são passíveis de dispensa sem recorrer ao veterinário e as que são necessárias reencaminhar para o médico veterinário.

Aquando da dispensa destes produtos, o farmacêutico deve, como em todos os outros tipos de produtos, fazer o melhor aconselhamento acerca da sua utilização, no que diz respeito não só à sua seleção tendo em conta a espécie, peso e idade do animal, conservação e modo de administração, bem como também alertando o utente em relação às doenças passíveis de transmissão, quer ao homem quer a outros animais, que podem ter consequências graves para a saúde pública.

Na Farmácia Parente alguns MUV disponíveis são:

- a) Desparasitantes externos - Frontline<sup>®</sup>, Advantix<sup>®</sup>;
- b) Coleiras antiparasitárias - Scalibor<sup>®</sup>;
- c) Desparasitantes internos - Drontal<sup>®</sup>;
- d) Antibióticos - Terramicina<sup>®</sup>;
- e) Pílulas anticoncecionais para gatas e cadelas - Pilusoft<sup>®</sup>, Megecat<sup>®</sup>;
- f) Suplementos vitamínicos e minerais - Anima Strath<sup>®</sup>.

Os MUV não são sujeitos a qualquer tipo de comparticipação, mesmo mediante a apresentação de uma receita médico veterinária, sendo o custo suportado na totalidade pelo utente.

## 9.6. Dispositivos Médicos (DM)

Os dispositivos médicos são importantes instrumentos de saúde que englobam um vasto conjunto de produtos. Um DM é definido pelo DL n.º 145/2009, de 17 de Junho, como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, compensação de uma lesão ou de uma deficiência, investigação, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico ou controlo da concepção”.<sup>(21)</sup>

Os DM dividem-se em quatro classes de risco, atendendo à vulnerabilidade do corpo humano a estes e aos potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico<sup>(22)</sup>:

- a) Dispositivos médicos de classe I - baixo risco - sacos coletores de urina, meias de compressão, joelheiras, colares cervicais, muletas, cadeiras de rodas e fraldas, seringas sem agulha, algodão hidrófilo, ligaduras e pensos para a incontinência;
- b) Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco - compressas de gaze hidrófila, pensos de gaze não impregnados com medicamentos, adesivos oclusivos para uso tópico, cateteres urinários, termómetros, medidores de tensão, seringas com agulhas, lancetas e luvas cirúrgicas;
- c) Dispositivos médicos classe IIb - médio/alto risco - material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas, material de penso para queimaduras graves, canetas de insulina, dispositivos utilizados na contraceção e/ou prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (preservativos) e dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção, limpeza, lavagem ou hidratação das lentes de contacto;
- d) Dispositivos médicos classe III - alto risco - pensos com medicamentos, dispositivos utilizados na contraceção implantáveis ou invasivos de utilização a longo prazo, testes de gravidez, equipamento para medição de glicémia, glicosúria e cetonúria, recipientes para colheita de amostras, esterilizados e não esterilizados.

Esta classificação é atribuída pelo seu fabricante tendo em conta as regras de classificação estabelecidas pelo *Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho*.

Na dispensa um DM o farmacêutico deve questionar o utente se este possui informação acerca da sua correta utilização e caso seja a primeira vez que o vai utilizar, deve fornecer todas as informações para o seu uso de forma correta e segura.

## **10. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia**

A Farmácia Parente além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, também disponibiliza aos seus utentes outros cuidados de saúde, como a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, lavagem de ouvidos e consultas periódicas de audiologia promovidas pela casa Sonotone. A realização dos cuidados de saúde é feita num gabinete de atendimento personalizado que a farmácia dispõe, onde se podem, em condições de privacidade, realizar os mesmos e dar aconselhamento no sentido de promover uma melhor saúde e qualidade de vida.

### **10.1. Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Parente**

#### **10.1.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos**

A determinação dos parâmetros bioquímicos é realizada através de um aparelho eletrónico, denominado Reflotron® Plus da Roche, em que conforme o tipo de análise requerido se aplica a tira de teste correspondente, onde é necessário colocar uma pequena quantidade de sangue. O sangue é obtido através de uma picada no dedo que se recolhe para um capilar. Antes de cada medição deve-se verificar se o aparelho em questão se encontra em boas condições de funcionamento, bem como calibrado, e se as tiras teste estão dentro do prazo de validade e correspondem ao teste a realizar. Também é importante questionar o utente sobre possível medicação e/ou doença existente, idade, e se é costume apresentar algum valor alterado. Dependendo do teste em questão devem aplicar-se diferentes técnicas.

Na Farmácia Parente são determinados os seguintes parâmetros bioquímicos e fisiológicos:

- 1) Colesterol total;
- 2) Triglicéridos;
- 3) Glicémia capilar;
- 4) Hemoglobina;
- 5) Tensão arterial;
- 6) Peso, altura e IMC.

Após efetuar as medições devem ser dadas as recomendações necessárias, sendo que no caso de obtenção de resultados menos favoráveis, ou fora do normal, deve-se sempre instruir o doente à adoção de estilos de vida saudáveis, ou encaminhamento ao médico, caso os valores estejam demasiado diferentes dos considerados normais. Nesses casos poderá ser necessária a instauração de uma terapêutica medicamentosa adequada, ou caso o doente já a tome, a sua alteração, reformulação ou aumento de dosagens.

### a) Colesterol total e Triglicéridos

O colesterol e os triglicéridos são lípidos que se encontram presentes no sangue e que são importantes para o organismo, no entanto, em concentrações elevadas são um fator de risco para a doença aterosclerótica, que juntamente com outros fatores como fumar, o stress, pressão arterial elevada e a falta de exercício físico, aumentam o risco de doença cardiovascular.

A medição dos triglicéridos deve ser sempre realizada em jejum e a medição do colesterol total duas horas após qualquer refeição. <sup>(23)</sup>

Tendo em conta os seguintes valores de referência do Colesterol total, o farmacêutico deve aconselhar da melhor forma os seus utentes.

Tabela 1 - Valores de referência do Colesterol total <sup>(24)</sup>

	<b>Colesterol total (mg/dL)</b>
<b>Normal</b>	<200
<b>Normal/Alto</b>	200-239
<b>Elevado/Muito elevado</b>	≥240

Valores muito elevados de Colesterol total (acima de 240 mg/dl) já necessitam de uma maior atenção e podem levar o farmacêutico a encaminhar o utente para o seu médico.

Em relação aos Triglicéridos, toda a informação prestada aos utentes tem em conta os seguintes valores de referência.

Tabela 2 - Valores de referência dos Triglicéridos <sup>(24)</sup>

	<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>
<b>Normal</b>	<150
<b>Normal/Alto</b>	150-199
<b>Elevado</b>	200-499
<b>Muito elevado</b>	≥500

### b) Glicémia capilar

A Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica crónica causada por uma disfunção na ação ou secreção de insulina, podendo ser de dois tipos. Na diabetes tipo I, não existe produção de insulina devido à destruição das células pancreáticas, e no tipo II, embora exista produção de insulina, esta não é produzida em quantidades suficientes ou existe uma resistência tecidual à sua ação. Em doentes com Diabetes *Mellitus* é importante controlar os níveis glicémicos várias vezes ao dia, tendo em atenção o tempo que passou desde a última refeição, uma vez que estes valores são completamente diferentes quando determinados em jejum ou após uma refeição. Este controlo é muito importante para evitar possíveis hipo ou hiperglicémias nos doentes, que provocam graves complicações no seu estado de saúde, devendo o farmacêutico

também reforçar sempre os conselhos sobre uma alimentação saudável e a prática de exercício físico. <sup>(23)</sup>

De acordo com os seguintes valores de referência para a glicémia capilar, tanto para diabéticos como para não diabéticos, farmacêutico deve prestar aos seus utentes as melhores indicações.

Tabela 3 - Valores de referência da Glicémia capilar para não diabéticos <sup>(25)</sup>

Índice bioquímico	Valor de referência (mg/dl)
Glicémia pré-prandial (jejum)	60-110
Glicémia pós-prandial (até 2 a 3 horas após refeição)	<140

Tabela 4 - Valores de referência da Glicémia capilar para diabéticos <sup>(25)</sup>

Índice bioquímico	Valor de referência (mg/dl)
Glicémia pré-prandial (jejum)	70-130
Glicémia pós-prandial (até 2 a 3 horas após refeição)	<180

No caso de um utente sem diagnóstico de Diabetes apresentar valores superiores aos normais, estes devem ser confirmados com novas medições e caso se mantenham o utente deve ser encaminhado para uma consulta com o médico. Num utente com Diabetes diagnosticada, o farmacêutico deve lembrar os cuidados a ter de modo a controlar a doença, relacionados com o estilo de vida (exercício, alimentação saudável, etc.), a auto-monitorização da glicémia, adesão à terapêutica e visitas regulares ao médico.

### c) Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína presente nos glóbulos vermelhos que permite o transporte de oxigénio. A determinação da hemoglobina no sangue é importante, uma vez, que pela sua medição pode ser detetada a presença de anemia ou hemorragias internas. <sup>(23)</sup> Os seus valores podem ser diferentes no caso do utente se tratar de um homem ou mulher.

Tendo em conta os seguintes valores de referência da hemoglobina, tanto para homens como para mulheres, o farmacêutico deve aconselhar da melhor forma os seus utentes.

Tabela 5 - Valores de referência da Hemoglobina <sup>(26)</sup>

	Hemoglobina (g/dL)
Normal - Homens	14-18
Normal- Mulheres	12-16

#### d) Tensão arterial

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença muito comum nos dias de hoje, bem como um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares. É muito importante que os farmacêuticos na dispensa de medicamentos anti-hipertensores alertem os utentes para a necessidade de controlo da tensão arterial, bem como todos os riscos que a hipertensão acarreta. Esta sensibilização é muitas vezes crucial para a adesão à terapêutica por parte dos utentes, uma vez que a hipertensão muitas vezes não se sente. <sup>(23)</sup>

Na Farmácia Parente a medição da tensão arterial é efetuada com um aparelho automático. Antes de iniciar a medição é essencial que o utente repouse cinco a dez minutos e não tenha ingerido café ou fumado nos trinta minutos antecedentes à medição. Enquanto o utente repousa é importante o farmacêutico fazer uma pequena abordagem, inquirindo o utente sobre o motivo da realização da medição, se sofre de hipertensão, e no caso de resposta afirmativa saber se costuma ter a tensão controlada e se segue a terapêutica corretamente. Esta conversa inicial ajuda o utente a sentir-se mais confortável, mas durante a medição o utente deve evitar falar ou mover-se. Após a medição o aparelho emite um talão com os valores da tensão sistólica e diastólica, bem como das pulsações do utente. Nesta fase é importante o farmacêutico, conforme o resultado, dar o devido aconselhamento incentivando a prática de exercício físico e uma alimentação saudável, bem como evitar o consumo de álcool e tabaco. Nos casos que considere mais graves deve aconselhar uma ida ao médico para a reavaliação da medicação ou instauração da mesma.

Toda a informação prestada aos utentes tem em conta os seguintes valores de referência:

Tabela 6 - Valores de referência da Tensão Arterial <sup>(27)</sup>

Nível	TA Sistólica (mmHg)	TA Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal/elevada	130-139	85-89
HTA Grau 1	140-159	90-99
HTA Grau 2	160-179	100-109
HTA Grau 3	≥180	≥110

#### e) Peso, altura e IMC

Na Farmácia Parente, encontra-se na zona de atendimento ao público, uma balança eletrónica para a determinação do peso e da altura. Após a medição a máquina emite um talão com o registo desses valores, bem como do IMC e a indicação do peso ideal, consoante o sexo, a altura e o peso do utente.

Tendo em conta os seguintes valores de referência do IMC, o farmacêutico deve aconselhar da melhor forma os seus utentes.

Tabela 7 - Valores de referência do IMC <sup>(28)</sup>

<b>Categoria</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Falta de peso	<18,5
Normal	18,5-24,9
Excesso de peso	25,0-29,9
Obesidade moderada (grau I)	30,0-34,9
Obesidade grave (grau II)	35,0-39,9
Obesidade mórbida (grau III)	>40

A intervenção do farmacêutico passa pelo acompanhamento e monitorização do peso, devendo também fornecer todas as recomendações necessárias à situação individual de cada utente, tais como a prática de exercício físico e uma alimentação saudável e equilibrada.

### **10.1.2. Administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação**

A administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação é feita, em condições de privacidade, num gabinete de atendimento personalizado que a farmácia dispõe. A administração de injetáveis e vacinas apenas pode ser efetuado por pessoal especializado e competente, como é o caso de farmacêuticos ou técnicos de farmácia com o curso em vacinação e injetáveis devidamente creditado.

### **10.1.3. Lavagem de ouvidos**

A Farmácia Parente disponibiliza aos seus utentes um serviço de lavagem de ouvidos, onde durante três dias estes têm que aplicar uma solução auricular adquirida na farmácia, sendo necessário se deslocar posteriormente à farmácia para proceder à lavagem completa através de um aparelho próprio para o efeito. Este serviço é realizado no gabinete de atendimento personalizado em condições de total privacidade.

### **10.1.4. Consultas periódicas de audiologia promovidas pela casa Sonotone**

Na Farmácia Parente também são feitas regularmente consultas de audiologia promovidas pela casa Sonotone. Estas consultas são realizadas por um técnico especializado pertencente a esta empresa. No caso de os utentes necessitarem de um aparelho de audição, este é encomendado, sendo posteriormente adquirido na farmácia, aquando de uma nova visita do técnico.

## 10.2. Patologias que originam a necessidade de realização de alguns destes testes

São inúmeras as patologias que levam à realização de alguns destes testes, como:

- a) Diabetes *Mellitus*;
- b) Hipertensão ou hipotensão arterial;
- c) Hipercolesterolemia;
- d) Hipertrigliceridemia.

### 10.2.1. Fármacos mais utilizados nessas patologias

Os fármacos mais comumente usados nestas patologias são <sup>(23,24,25)</sup>:

- Diabetes *Mellitus* - se esta for do tipo I são as insulinas a terapêutica padrão, se se tratar do tipo II são as insulinas e os antidiabéticos orais, como sulfonilureias (gliclazida), biguanidas (metformina) e glitazonas (pioglitazona);
- Hipertensão arterial - os diuréticos, IECAs, ARAs, os bloqueadores de canais de cálcio e os bloqueadores  $\alpha$  e  $\beta$ ;
- Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia - as estatinas (redução dos níveis de colesterol principalmente) e os fibratos (redução dos níveis de triglicérides maioritariamente).

## 10.3. Temas abordados com os utentes que recorrem a estes serviços na farmácia

A farmácia, sendo um local de saúde onde se contacta diariamente com utentes com diversas patologias, é ideal para obtenção de alguma informação clínica por parte dos doentes. O farmacêutico é um profissional com qualificações e conhecimentos científicos em várias áreas de saúde, devendo assim, questionar os doentes que tenham alguma terapêutica instituída, se estes têm administrado os medicamentos prescritos de forma correta, se a alimentação é adequada ao problema de saúde que possuem, se vão às consultas médicas com frequência e se realizam análises de rotina regularmente. Em todos os casos deve também prestar aconselhamento e informações que promovam um estilo de vida saudável, como incentivar o abandono de fatores de risco (álcool, tabaco), promover a adesão à terapêutica, assim como esclarecer os doentes sobre as suas doenças, possíveis complicações e melhor forma de as controlar.

## 10.4. Identificar, perante os resultados obtidos, quando encaminhar o utente ao médico

Depois de se obterem os resultados das medições realizadas, o farmacêutico deve verificar se estes se encontram dentro dos valores normais de referência. No caso da obtenção de valores menos favoráveis, ou fora do normal, deve-se sempre questionar o doente do cumprimento da terapêutica e instruir à adoção de estilos de vida saudáveis, ou encaminhamento ao médico, caso os valores estejam demasiado distantes dos considerados normais. Nesses casos poderá ser necessária a instauração de uma terapêutica medicamentosa adequada, ou caso o doente já a tome, a sua alteração, reformulação ou aumento de dosagens. Todos estes conselhos devem ser dados calmamente para não alarmar os doentes.

## 11. Preparação de Medicamentos

A preparação de medicamentos em pequena escala na farmácia é uma prática que tem vindo a diminuir ao longo dos anos, devido ao grande desenvolvimento da Indústria Farmacêutica que suprime a maior parte das necessidades da farmácia. Estes procuram completar as lacunas que a indústria por vezes apresenta, personalizar a terapêutica e possibilitar associações não comercializadas. Na Farmácia Parente não se realiza a preparação de medicamentos manipulados, sendo o laboratório apenas utilizado para a reconstituição de suspensões orais e xaropes medicamentosos. No caso de um utente da farmácia necessitar de algum medicamento manipulado, este é pedido à Farmácia Central, em Valongo, com a qual tem uma parceria. O medicamento é pedido via telefone, sendo a receita enviada via fax, devendo depois confirmar-se com a farmácia a sua receção, prazo de entrega estimado e o preço do mesmo, para informação ao utente.

De acordo com o *DL n.º 95/2004, de 22 de Abril*, medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Este Decreto-Lei regula a prescrição e preparação dos medicamentos manipulados e, segundo o seu Artigo 4.º, na preparação de um medicamento manipulado, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação. <sup>(29)</sup> Os padrões atuais de qualidade na utilização de medicamentos manipulados estão enquadrados num sistema de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados de acordo com normas e requisitos aprovadas pelo Infarmed e definidos na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. <sup>(30)</sup>

As receitas de medicamentos manipulados deverão ter a indicação, expressa pelo médico, que se trata de um medicamento manipulado, não sendo permitida a prescrição nestas receitas de qualquer outro tipo de medicamento. <sup>(31)</sup> O farmacêutico é responsável por estas preparações, garantindo a qualidade das mesmas e verificando a segurança do medicamento em relação à dose, às substâncias ativas presentes e à existência de interações. <sup>(29)</sup>

De acordo com a Deliberação n.º 1504/2004, de 7 de Dezembro, a bibliografia adequada e necessária para a preparação de medicamentos manipulados é composta pelas Farmacopeias e Formulários Portugueses e Europeus, United States Pharmacopeia/National Formulary, Formulário Galénico Português (FGP), Centro Tecnológico do Medicamento e Associação Nacional das Farmácias. <sup>(32)</sup>

O FGP é um manual que surgiu com o intuito de padronizar, uniformizar e garantir a qualidade dos medicamentos preparados nas farmácias portuguesas, constituindo um suporte muito importante neste campo, devido ao estabelecimento de normas de preparação, embalagem, rotulagem e verificação, fornecendo também especificações precisas para as matérias-primas. <sup>(29)</sup>

Na preparação de medicamentos manipulados, a farmácia deve preencher uma série de requisitos ao nível das suas instalações, equipamentos, documentação, matérias-primas, controlo de qualidade e rotulagem. O laboratório da farmácia deve ser composto por superfícies lisas, de fácil limpeza, devidamente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas. <sup>(1,30)</sup> O material de laboratório obrigatório nas farmácias para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados consta na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro, sendo por exemplo, alguns desses materiais obrigatórios, os almofarizes de vidro e de porcelana, os funis de vidro ou a pedra para a preparação de pomadas. <sup>(29)</sup> As matérias-primas devem ser adquiridas aos fornecedores com a garantia da máxima qualidade e segurança, obedecendo aos requisitos da respetiva monografia inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas Farmacopeias de outros estados membros da comunidade europeia, devidamente acompanhadas pelo respetivo boletim de análise. <sup>(30)</sup>

A preparação de manipulados segundo uma receita médica deve ser realizada de acordo com as normas de segurança e qualidade. Após a preparação do manipulado procede-se ao seu acondicionamento e rotulagem adequados, devendo, também realizar-se todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade do produto final. <sup>(30,33)</sup> No FGP estão indicados os prazos de utilização dos vários manipulados, de acordo com a sua forma farmacêutica. É, ainda, aconselhável realizar uma pesquisa bibliográfica relativa à estabilidade, natureza e mecanismos de degradação das matérias-primas, da embalagem a utilizar, das condições de conservação e da duração do tratamento. <sup>(34)</sup>

O cálculo do preço dos medicamentos manipulados obedece ao disposto na Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, sendo efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Os honorários da preparação são calculados com base num fator F de valor fixo, atualizado anualmente, que será multiplicado em função das formas farmacêuticas e quantidades preparadas, da complexidade e exigência técnica e do tempo de preparação dos medicamentos manipulados em causa. O cálculo do valor das matérias-primas é determinado pelo valor da aquisição ao fornecedor multiplicado por um fator, que está dependente das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas. Quanto aos valores referentes aos materiais de embalagem são

determinados pelo valor da aquisição multiplicado pelo fator 1,2. O PVP dos medicamentos manipulados é o resultado da aplicação da seguinte fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor. <sup>(35)</sup>

Por fim, é ainda de referir que os medicamentos manipulados são passíveis de comparticipação, mantendo-se atualmente a comparticipação em 30% do seu preço para os preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa (FP) ou no FGP e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis, de acordo com estabelecido no DL n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. <sup>(36)</sup>

## **12. Contabilidade e Gestão**

A farmácia é um espaço de dispensa de medicamentos e prestação de serviços de saúde centrada no bem-estar dos utentes, porém também necessita de gerar capitais para se manter sustentável. É muito importante evitar uma má gestão e organização dos recursos, pois podem por em causa a viabilidade das farmácias.

### **12.1. Fatores que condicionam a atribuição de funções e responsabilidades entre os vários colaboradores da farmácia**

Para que uma farmácia funcione em harmonia e preste os seus serviços da melhor forma possível é necessário haver uma correta gestão dos recursos humanos. Na Farmácia Parente cada elemento tem uma função definida por parte do Diretor Técnico, pela qual devem zelar e cumprir prioritariamente. A atribuição dessas funções baseou-se nas experiências e capacidades de cada um para executar com maior afinidade tais tarefas, mas, principalmente, de acordo com a categoria profissional de cada um. No entanto, todos cooperam uns com os outros, o que contribui para uma boa organização no trabalho e para a prossecução dos objetivos traçados.

### **12.2. Princípios gerais da legislação laboral aplicável no contexto da farmácia comunitária**

A legislação farmacêutica encontra-se em constante atualização e alteração nos últimos anos. No caso de surgirem dúvidas, esta pode ser consultada no *site* do Infarmed.

### 12.3. Requisitos legais e administrativos das várias fases do processamento de receituário

A dispensa do receituário por parte dos utentes representa uma grande parte das vendas realizadas na farmácia. Para que a farmácia possa receber a comparticipação da respetiva entidade é necessário que a receita preencha uma série de requisitos para ser considerada válida.

O farmacêutico na dispensa de uma receita médica deve realizar primeiro uma rápida verificação da mesma, para confirmar se esta se encontra dentro do prazo de validade, se está assinada pelo médico, se contém as informações sobre o organismo, identificação do médico e do utente.

Durante o atendimento, o sistema informático Sifarma 2000, atribui automaticamente um número e um lote a cada receita. Na impressão do documento de faturação, no verso da receita, devem constar vários parâmetros, como a identificação da Farmácia e Diretor Técnico, a data de aviamento e código de trabalho do colaborador responsável pelo aviamento, código do organismo participante, número da receita, lote e série, códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, juntamente com o nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem, custo de cada medicamento e encargos do utente e do organismo correspondente, custo total da receita e respetivos encargos totais do utente e do organismo participante.

Após este processamento, todas as receitas são assinadas e carimbadas pelo operador, devendo depois ser conferidas, separadas e organizadas por organismo participante e por número de lote, sendo cada lote constituído por 30 receitas. <sup>(37)</sup> Devem depois ser impressos os verbetes de identificação de cada lote emitidos pelo programa informático, no qual constam o nome da Farmácia e código, mês e ano, código-tipo e número sequencial do lote, quantidade de receitas, quantidades de etiquetas, PVP, encargos do utente e valor total a pagar pelo organismo participante. <sup>(37)</sup> Este documento deve ser carimbado e anexado às receitas integrantes naquele lote. Mensalmente, após o fecho dos lotes, é emitida para cada organismo uma relação resumo dos lotes, na qual estão contidos os mesmos dados do verbe de identificação de cada lote, mas relativamente à totalidade dos lotes constituintes de cada organismo e a fatura mensal de medicamentos, na qual estão incluídas a identificação (nome e código), número de contribuinte, morada, localidade e código postal da Farmácia, data de emissão e assinatura, total do número de lotes, dos PVP, dos encargos relativos aos utentes e ao organismo participante e número da fatura. <sup>(37)</sup>

Após este processamento, as receitas são então enviadas para as entidades competentes, como o Centro de Conferência de Faturas (CCF) do SNS e a ANF.

Os lotes das receitas e documentação relativos ao SNS têm de ser enviados até ao dia 5 de cada mês ao CCF. Os lotes referentes a outras entidades são enviados à ANF, que posteriormente os remete para cada uma das entidades responsáveis (EDP-SAVIDA, CGD, SAMS). A ANF paga às farmácias o valor da comparticipação, sendo depois reembolsada por

cada organismo, funcionando assim como intermediário entre as farmácias e os organismos com os quais estabeleceu acordos.

Sempre que no decurso da conferência das receitas sejam detetadas falhas no cumprimento das exigências estabelecidas pelos organismos participantes, o Serviço de Conferência de Faturas devolverá à farmácia as receitas em situação irregular, acompanhadas da justificação da sua devolução. Nesta situação, o organismo em causa não paga o respetivo valor de comparticipação. No entanto, uma vez regularizada a situação, as receitas podem ser incluídas no receituário do mês seguinte, assegurando, assim, a receção do montante relativo à comparticipação.

#### **12.4. Caraterizar, nos seus aspetos funcionais e legais, os seguintes documentos contabilísticos**

São vários os documentos contabilísticos essenciais na farmácia com que tive que lidar no dia-a-dia, durante o meu estágio:

Guia de remessa- é o documento que, obrigatoriamente, acompanha a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia. Este documento deve encontrar-se no exterior da encomenda para o caso de ocorrer uma inspeção. Nela são relacionados todos os documentos pertencentes à carga a ser transportada. É muitas vezes semelhante a uma fatura, e é o tipo de documento geralmente entregue pelos laboratórios de distribuição a acompanhar as encomendas. Não possui valor para a realização de faturação;

Fatura- é um documento comercial de emissão obrigatória para todos os transmissores de bens ou prestadores de serviços, sendo um elemento para o IVA;

Recibo- é o documento que comprova o pagamento/liquidação de faturas efetuado pela farmácia;

Nota de devolução- é o documento que acompanha e justifica a devolução de um determinado produto. Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos constantes, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução;

Nota de Crédito- é um documento emitido por parte de um fornecedor, após a receção da nota de devolução, indicando quantidades, preços e formas de pagamento acordados entre vendedor e o comprador para produtos cujo comprador não pagou, não recebeu, ou devolveu. Pode também ser emitida no caso de mercadorias danificadas, erros ou reajustes na encomenda;

Inventário- consiste numa listagem com todos os medicamentos/produtos existentes em stock na farmácia, assim como do valor monetário em causa;

Balancete- é um instrumento financeiro que se utiliza para visualizar a lista do total dos débitos e créditos das contas, juntamente com o saldo de cada uma delas (devedor ou credor). O balancete reflete a situação económica da farmácia num determinado período.

## **12.5. Princípios gerais que regulam o IRS, o IRC e o IVA no contexto da Farmácia Comunitária**

IRS (Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares) - é relativo ao ordenado dos funcionários e o seu valor depende de cada situação em particular. Todos os produtos com IVA a 6% entram para as despesas de IRS, enquanto os produtos a 23% só entram quando acompanhados de receita médica.

IRC (Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas) - é o valor calculado com base no rendimento gerado anualmente pela farmácia e mediante o balanço às finanças.

IVA (Imposto sobre o valor acrescentado) - é o imposto aplicado nas vendas da farmácia a 6%, principalmente nos medicamentos, e a 23% para os outros produtos como os de dermocosmética. Este imposto é pago mensal ou trimestralmente, dependendo do valor das compras e vendas realizadas a cada mês e não do inventário.

## **13. Conclusão**

As FC são um local onde diariamente se contata com utentes com as mais variadas patologias, tendo o farmacêutico um papel fundamental na dispensa e aconselhamento sobre medicamentos e outros produtos de saúde.

Durante a realização do estágio foram várias as situações que senti a necessidade de pesquisar e saber mais sobre os medicamentos e produtos com que diariamente contactava e que me apercebi que os conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos na Universidade apesar de serem fundamentais e muito importantes, não são suficientes por si só, pelo que tenho a noção que ainda há um longo caminho a percorrer e muito para aprender. A experiência que obtive ao longo deste tempo foi muito positiva, constituindo uma ótima preparação para os desafios esperados num mercado de trabalho cada vez mais competitivo. Apercebi-me também da enorme responsabilidade que profissão farmacêutica acarreta, sendo essencial uma atualização contínua dos conhecimentos adquiridos com o objetivo de promover a saúde e prevenir a doença, não esquecendo, contudo, a importância de uma boa comunicação com o utente, para que possa ser estabelecida uma relação de confiança com este.

Durante o período do estágio contactei com todas as áreas da FC desde a realização e receção de encomendas, armazenamento, dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e

respetivo aconselhamento, prestação de outros serviços como medições de parâmetros bioquímicos e reconstituição de soluções orais. Tive, ainda, a oportunidade de assistir a várias ações de formação sobre produtos de saúde, promovidas pelos respetivos representantes dessas empresas.

O meu estágio realizado na Farmácia Parente foi muito enriquecedor para a minha formação académica e constituiu um elo de ligação essencial à realidade profissional, permitindo a familiarização com a dinâmica própria de uma farmácia.

## 14. Referências Bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária; Ordem dos Farmacêuticos; 3ª edição; 2009.
2. [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd\\_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909), consultado a 9 de junho de 2014.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007; Diário da República, 1.ª série – N.º 168 – 31 de Agosto de 2007.
4. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento.
5. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
6. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
7. Duque, D.C., *Relação Farmacêutico-Paciente: Um Novo Olhar*. Universidade Federal de Alfenas - Unifal - MG.
8. Valormed. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>, consultado a 15 de junho de 2014.
9. Portaria n.º 198/2011, de 18 de maio, do Ministério da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1.ª série, Nº 96, 18 de maio de 2011.
10. Portaria n.º 46/2012, de 13 de fevereiro, publicado pelo Diário de República, 1.ª série, Nº 31, de 13 de fevereiro de 2012.
11. Infarmed. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Oficina](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina)), consultado a 16 de junho de 2014.
12. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada.
13. Lei n.º 11/2012, de 8 de Março. Diário da República, 1.ª série. N.º 48 de 8 de Março de 2012.

14. Infarmed. Disponível em:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO\\_QUANTO\\_A\\_DISPENSA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO_QUANTO_A_DISPENSA), consultado a 19 de junho de 2014.
15. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada.
16. Decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, do Infarmed- Gabinete Jurídico e Contencioso. Regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal.
17. *Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC)*. Infarmed. Disponível: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>, consultado a 22 de junho de 2014.
18. Decreto-lei n.º 74/2010, de 21 de Junho. Regime geral aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial.
19. Brasil, E.C., et al., *Nutracêuticos, Alimentos Funcionais e Fitoterápicos: o Uso das plantas na promoção, prevenção e restauração da saúde*. XI Encontro de Iniciação à Docência.
20. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho. Diário da República, 1.ª série. N.º 145 de 29 de Julho de 2008.
21. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 115 de 17 de Junho de 2009.
22. Infarmed. Disponível em:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS/CLASSIFICACAO\\_E\\_FRONTIERS/CLASSIFICACAO\\_FRONTIERS\\_INTRODUCAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/CLASSIFICACAO_E_FRONTIERS/CLASSIFICACAO_FRONTIERS_INTRODUCAO), consultado a 22 de junho de 2014.
23. Wells, Barbara, Dipiro Joseph, Schwinghammer Joseph, Dipiro Cecily, *Pharmacotherapy Handbook*, 7th edition, McGraw Hill.
24. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. The Journal of the American Medical Association (2001) Vol.285(19), 2486-97.
25. *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care (2010) Vol.33 Suppl 1: 11-61.
26. <http://www.tuasaude.com/hemograma/>, consultado a 23 de junho de 2014.
27. Graham, I., et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. European Heart Journal (2007) Vol.28(19), 2375-414.
28. <http://www.apdietistas.pt/nutricao-saude/avalie-o-seu-estado-nutricional/parametros-antropometricos/62-indice-de-massa-corporal>, consultado a 23 de junho de 2014.

**“Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”**

29. Decreto-lei nº 95/2004, de 22 de Abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
30. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
31. *Normas Relativas à Prescrição de Medicamentos e aos Locais de Prescrição*. Farmácias e Administrações Regionais de Saúde Ministério da Saúde. Rev. 1 - Junho de 2003. Ministério da Saúde.
32. Deliberação n.º 1504/2004. Legislação Farmacêutica Compilada.
33. Despacho do Ministério da Saúde n.º 18/91. Legislação Farmacêutica Compilada.
34. Formulário Galénico Português.
35. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada.
36. Decreto-Lei n.º 48-A/2010; Diário da República, 1.ª série – N.º 93 – 13 de Maio de 2010.
37. *Normas Relativas à Prescrição de Medicamentos e aos Locais de Prescrição*. Farmácias e Administrações Regionais de Saúde Ministério da Saúde. Rev. 1 - Junho de 2003. Ministério da Saúde.

## Capítulo II - Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária

### 1. Introdução

A proximidade e convivência entre os humanos e animais tem vindo, ao longo dos tempos, a apresentar inúmeros benefícios para a melhoria das condições fisiológicas, sociais e emocionais, principalmente de crianças e idosos. <sup>(1, 2)</sup> Os animais que convivem com os humanos são denominados de animais domésticos e podem ser de dois tipos: animais de companhia e animais de exploração. Os animais de companhia ou de estimação são “qualquer animal detido ou destinado a ser detido pelo homem, designadamente em sua casa, para seu entretenimento e companhia” e os animais de exploração são os “animais domésticos das espécies bovina, suína, ovina e caprina e os solípedes domésticos, coelhos e aves de capoeira, os animais selvagens das espécies atrás referidas, bem como as espécies aquícolas, apícolas e avícolas, na medida em que tenham sido criadas numa exploração, destinados ao consumo humano”. <sup>(3)</sup>

Os animais, devido a estarem envolvidos involuntariamente na transmissão de mais de 60 infeções zoonóticas e constituírem uma importante fonte de infeção por parasitas, bactérias, fungos e vírus, podem fazer com que a manifestação de todos os benefícios dessa convivência possa ser perdida no caso da saúde desses animais não ser objeto de cuidados adequados. <sup>(2, 4, 5, 6)</sup>

As infeções causadas por parasitas são responsáveis por algumas das doenças mais prevalentes e devastadoras que acometem tanto os humanos, como os animais de companhia e de exploração. <sup>(7)</sup> Os parasitas intestinais estão entre os agentes patogénicos mais comumente encontrados neste tipo de animais e constituem uma das principais causas de transtornos intestinais em cães e gatos e perdas produtivas significativas em ovinos, caprinos e bovinos. <sup>(2, 8, 9)</sup>

A interação hospedeiro-parasita é um fenómeno bastante comum na Natureza. Os parasitas são, por definição, prejudiciais para o seu hospedeiro, pois captam os seus nutrientes para realizarem todas as suas funções vitais, sem qualquer benefício para o hospedeiro, podendo mesmo provocar-lhe lesões ou, em último caso, a morte. O efeito que o parasita exerce no hospedeiro pode ser variável e está geralmente relacionado com vários fatores, tais como, a espécie parasitária e a sua carga no hospedeiro, o estado imunitário e sanitário do hospedeiro, fatores ambientais e de manejo, como a dieta, entre outros. <sup>(10)</sup> As infeções múltiplas que envolvem mais do que um género ou espécie de parasita são muito comuns e possuem geralmente maior impacto do que uma infeção por um único parasita. A gravidade da doença provocada pelo parasita também depende do tipo de parasita envolvido. <sup>(9, 11)</sup> Os

helminthas são um diverso grupo de parasitas, constituído por nemátodes, céstodes e tremátodes, podendo constituir um dos maiores problemas de saúde para humanos e animais em muitas partes do mundo. <sup>(12,13)</sup> Embora o impacto das doenças que provocam possa ser reduzido drasticamente através de saneamento básico por humanos e do controle das pastagens em animais domésticos, tais métodos não são suficientes para erradicar totalmente esses parasitas. O seu controle assenta, portanto, numa base farmacológica, necessária para aliviar os sintomas da infeção e reduzir a sua transmissão para outros hospedeiros e para o meio ambiente. <sup>(2)</sup>

Assim, os medicamentos veterinários são considerados um bem público para a defesa da saúde e do bem-estar dos animais e para a proteção da saúde pública, sendo igualmente importantes na salvaguarda das produções animais, com impacto considerável na economia das explorações agropecuárias e alimentares. Segundo o Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, um medicamento veterinário é definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizado ou administrado no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” <sup>(14)</sup>

Os medicamentos utilizados para combater as infeções parasitárias são denominados de medicamentos antiparasitários (MAP). Um MAP é uma “substância que é mais tóxica para o parasita do que para seu hospedeiro”. O grau desta discriminação pode ser muito ou pouco considerável, mas nunca é completa, sendo que, deste modo, a aplicação de um MAP acarreta sempre algum perigo para o hospedeiro. <sup>(15, 16)</sup>

A utilização profilática de MAP em animais assume uma importância fundamental a nível da saúde animal, mas também no que respeita à saúde pública e ambiental, devido, como já foi referido, ao potencial zoonótico de determinados parasitas. A aplicação adequada e regular de MAP é da responsabilidade dos proprietários dos animais, sendo importante para a sua proteção contínua contra qualquer infeção parasitária. <sup>(16)</sup>

O uso excessivo e descontrolado de medicamentos na pecuária tem levado a uma resistência generalizada a todos os MAP utilizados hoje em dia, destacando-se a resistência aos anti-helmínticos. O mesmo está a acontecer nos seres humanos, onde já há evidências de que, devido à crescente administração de MAP em massa, a resistência dos parasitas está também a começar a emergir, embora seja ainda menos significativa que nos animais. <sup>(17, 18, 19)</sup> A resistência aos anti-helmínticos pode proporcionar um aumento da doença nos animais, representando uma ameaça ao bem-estar animal e humano, sendo também uma ameaça para os rendimentos pecuários (diminuição da produtividade dos animais e até mesmo a sua morte), já sob pressão em muitas partes do mundo. <sup>(20, 21)</sup>

O conhecimento da biologia e epidemiologia dos parasitas e suas interações com os hospedeiros, num determinado ambiente é crucial para a descoberta de como se desenvolve a resistência dos parasitas aos MAP, e é importante para prolongar a eficácia dos MAP utilizados atualmente. Este conhecimento é também necessário para desenvolver marcadores para

monitorizar o desenvolvimento da resistência, para descobrir novos agentes terapêuticos e para identificar novos alvos nos parasitas para os fármacos. <sup>(22)</sup> A falta destas informações pode levar a uma utilização inadequada de MAP, provocando, portanto, o rápido desenvolvimento de resistência, aumento de casos clínicos e perdas produtivas. <sup>(23)</sup> Nos últimos anos, poucos fármacos neste âmbito têm sido descobertos devido ao tempo necessário para a sua pesquisa e aos seus elevados custos. A maior parte do custo para introduzir um novo medicamento para animais ao mercado está associada aos requisitos que são necessários para a sua produção e ensaios clínicos (especialmente os ensaios de toxicidade). Em muitos casos, este custo pode ser reduzido ao selecionar compostos que já estejam em desenvolvimento ou mesmo aprovados para uso humano ou agrícola. <sup>(22)</sup>

Os planos de desenvolvimento de novos medicamentos têm que ser concebidos de modo a satisfazer todos os requisitos regulamentares vigentes nos países em que se pretende comercializá-los. Para isso, há diretrizes emitidas pela European Medicine’s Agency (EMA), a nível europeu, a nível norte-americano pela Food and Drug Administration (FDA), e ainda por associações científicas como a World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP). Para a sua aprovação, o novo medicamento desenvolvido deve demonstrar que é eficaz contra o parasita alvo e seguro no animal, sendo também exigida uma análise ao impacto ambiental da nova molécula, incluindo os efeitos tóxicos no ambiente e os efeitos que potencialmente podem surgir a quem vai o manipular, mencionando-se que medidas de segurança devem ser tomadas. <sup>(16, 24)</sup> A descoberta de novos MAP não deve limitar-se apenas ao estudo de novas moléculas ativas, devendo também focar-se na inovação dos sistemas de administração e das propriedades farmacocinéticas dos medicamentos já existentes. <sup>(25)</sup> Apesar dos esforços na descoberta de novos medicamentos e melhoria dos medicamentos existentes, as más práticas usadas no combate a estes parasitas têm continuado a proporcionar o desenvolvimento de resistências, podendo ocorrer, como já referido, diversos problemas de saúde e perdas na produção. Se esta tendência se mantiver ao longo dos tempos, a luta contra estes parasitas pode tornar-se numa batalha perdida. Considera-se, por isso, crucial a monitorização periódica da desparasitação dos animais (por técnicas de diagnóstico parasitológico), bem como a aposta na educação e consciencialização dos proprietários de animais para este tema, promovendo-se o uso racional de MAP e a adoção de outras medidas profiláticas e de controlo de parasitas. <sup>(16)</sup>

## 2. Principais parasitas internos - Helmintas

Existem muitos parasitas na natureza que podem infetar animais e humanos. Como já referido, normalmente os parasitas são prejudiciais para o hospedeiro que ocupam, pois, para realizarem todas as suas funções vitais, subtraem os seus nutrientes, não levando a qualquer benefício para o hospedeiro. O efeito que o parasita provoca no hospedeiro é variável, estando relacionado com a espécie parasitária, a sua carga no hospedeiro, o estado

imunitário e sanitário do hospedeiro, bem como com fatores ambientais e de manejo. <sup>(9)</sup> O nível de parasitismo interno pode variar também de ano para ano, dependendo dos fatores climáticos e da alimentação do animal. <sup>(13)</sup>

Neste âmbito, os Helmintas são um grupo de parasitas intestinais, constituído por nemátodes, céstodes e tremátodes, podendo constituir um importante problema de saúde, tanto para os humanos como para os animais, em muitas partes do mundo. <sup>(12, 13)</sup> As infeções provocadas por helmintas podem-se limitar apenas ao lúmen intestinal ou podem envolver um processo complexo, com a migração do parasita adulto ou imaturo através do corpo do hospedeiro, antes de se fixar num tecido específico. <sup>(26)</sup> As infeções que os parasitas provocam no hospedeiro podem ser múltiplas, podendo estar envolvido mais do que um género ou espécies de parasitas, ou podem ser monoespecíficas, em que apenas um tipo de parasitas está envolvido. As infeções múltiplas são as mais comuns e possuem, geralmente, maior impacto do que uma infeção monoespecífica, do mesmo modo que a gravidade da doença é também variável com o tipo de parasitas envolvidos. <sup>(9, 13)</sup>

### **Nemátodes**

Os nemátodes, também denominados de lombrigas, são endoparasitas relativamente pequenos, redondos e não segmentados, cobertos por uma pele dura, a cutícula. O seu ciclo de vida tem três fases: ovo, larva (existem, no entanto, várias etapas larvares) e adulto. No entanto, as três primeiras etapas larvares podem ocorrer tanto no ambiente externo, como no interior de um hospedeiro intermediário. Dependendo da espécie, os adultos podem medir entre 2 mm e 30 cm de comprimento, e podem ser encontrados em quase todos os tecidos do corpo, tais como, a pele, rins, pulmões, bexiga, sistema nervoso e sangue. Na maioria dos casos, contudo, estão nos intestinos. <sup>(10, 13)</sup>

### **Céstodes**

Os céstodes, também conhecidos como ténias, são parasitas planos, em forma de fita e sem trato digestivo, sendo parasitas hermafroditas. Estes são constituídos por uma cabeça, chamada de escólex, e um corpo com muitos segmentos, chamados de proglótes. O seu ciclo de vida tem igualmente três fases: ovo, larva e adulto. Tal como os nemátodes, todos os céstodes são considerados endoparasitas, e na sua fase adulta vivem sempre no trato digestivo do seu hospedeiro. Na fase larval (também conhecido como parasita metacéstode) também pode ser patogénico para o hospedeiro intermediário. Este pode conter as fases larval (também designada por juvenil, imatura, ou assexuada) do parasita e pode ser uma pulga, um ácaro ou um coelho. Assim, estes parasitas podem ter mais que um hospedeiro intermediário. O hospedeiro definitivo abriga o parasita nas fases adulta (sexual ou madura). Dependendo da espécie, uma ténia adulta pode medir desde 5 mm a mais de 7 metros de comprimento. <sup>(10, 13)</sup>

### **Tremátodes**

Os tremátodes, também denominados de vermes, são parasitas planos, em forma de folha, que têm boca e intestino, mas não têm ânus, sendo, tal como os céstodes, parasitas hermafroditas. O ciclo de vida dos tremátodes é mais complexo que o dos parasitas anteriores: ovo, vários estágios larvares (alguns dos quais são endoparasitas de caracóis) e adulto. Estes parasitas necessitam sempre de um hospedeiro intermediário para completar o seu ciclo de vida. Adicionalmente, também são considerados parasitas extraintestinais, encontrando-se principalmente nos ductos biliares, trato digestivo e vasos sanguíneos do hospedeiro definitivo. <sup>(10)</sup> Um tremátode adulto pode medir de 2 mm a 10 cm de comprimento. A maioria dos tremátodes adultos são endoparasitas, podendo também ser ectoparasitas em algumas espécies de peixes. <sup>(13)</sup>

Na tabela 8 estão indicados os principais helmintas patogénicos que afetam os animais.

“Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”

Tabela 8 - Principais helmintas patogénicos nos animais (9, 13, 16, 27, 28, 29, 30, 31)

Parasita		Animal					
		Cão	Gato	Ovinos	Caprinos	Bovinos	
Helmintas	Nemátodes	<i>Ancylostoma spp.</i>	x	x			
		<i>Bunostomum phlebotomum</i>					x
		<i>Capillaria bovis</i>			x	x	x
		<i>Chabertia ovina</i>			x	x	x
		<i>Cooperia oncophora</i>			x	x	x
		<i>Haemonchus contortus</i>			x		x
		<i>Nematodirus spp.</i>			x	x	x
		<i>Oesophagostomum spp.</i>			x	x	x
		<i>Ostertagia ostertagi</i>			x	x	x
		<i>Strongyloides spp.</i>	x	x	x	x	x
		<i>Toxocara spp.</i>	x	x			x
		<i>Toxascaris leonina</i>	x	x			
		<i>Trichuris spp.</i>	x		x	x	x
		<i>Trichostrongylus spp.</i>			x	x	x
		<i>Uncinaria stenocephala</i>	x	x			
	Céstodes	<i>Dipylidium caninum</i>	x	x			
		<i>Echinococcus spp.</i>	x	x	x	x	
		<i>Isoospora spp.</i>	x				
		<i>Moniezia expansa</i>			x	x	x
		<i>Taenia spp.</i>	x	x			x
	Tremátodes	<i>Dicrocoelium dendriticum</i>			x	x	x
<i>Fasciola spp.</i>		x	x	x	x	x	
<i>Paramphistomum cervi</i>				x	x	x	

## 2.1. Problemas causados pelos Helmintas

Os parasitas, como já foi referido, são prejudiciais para os hospedeiros que invadem, pois além de retirarem os seus nutrientes, também podem provocar sérios problemas e complicações na saúde do animal, perdas produtivas, e, em último caso, provocar a sua

morte. <sup>(9)</sup> Dependendo da espécie animal afetada e do parasita envolvido (zoonótico ou não zoonótico), o efeito da infecção e o seu grau de preocupação são diferentes, apresentando também diferentes prioridades no seu controlo. Neste âmbito, é ainda de referir que uma zoonose é uma doença infecciosa que pode ser transmitida de animais não-humanos, tanto selvagens como domésticos, a seres humanos. <sup>(32)</sup>

#### - Animais domésticos (Cães e gatos)

As infeções parasitárias podem ocorrer em animais de todas as idades, mas usualmente são mais prevalentes em animais recém-nascidos ou jovens. Esta situação deve-se principalmente ao facto de que muitos parasitas utilizam vias de transmissão que expõem especificamente os recém-nascidos ou neonatos e também porque os animais jovens não respondem imunologicamente de forma tão eficaz em comparação com os animais adultos. Os problemas que os parasitas provocam nestes animais podem ser de vários tipos e gravidade, sendo os mais comuns os distúrbios intestinais (diarreias e cólicas). Além disso, também podem provocar tosse, corrimento nasal, pneumonia e edema pulmonar (*Toxocara spp.*), atrasos no crescimento, perda de pelo, vômitos, anemia, lesões na pele, debilidade, mal-estar, irritabilidade, apetite inconstante, crises convulsivas e aumento da suscetibilidade a agentes patogénicos secundários. <sup>(2, 13, 16, 29, 30)</sup>

#### - Humanos

A relação de proximidade que o Homem tem com os animais aumenta o risco de transmissão de parasitas, muitos deles com carácter zoonótico, podendo ter diversas implicações na saúde pública. As crianças são as mais frequentemente afetadas, nomeadamente devido ao contacto mais próximo que têm com as fontes de infecção, como o solo contaminado, em parques infantis, e mesmo pela tendência geofágica característica desta idade.

Nos humanos, as zoonoses mais comuns causadas por parasitas são o “Bicho Geográfico” (*Ancylostoma spp.*), a síndrome da larva migrante visceral (LMV), larva migrante ocular (LMO) e toxocarose subclínica (*Toxocara spp.*) e os quistos hidáticos (*Echinococcus spp.*). <sup>(13, 16, 28)</sup>

#### - Animais de exploração (Ovinos, caprinos e bovinos)

As infeções parasitárias nos animais de exploração podem, tal como nos animais de companhia, ocorrer em todas as idades, sendo, contudo, mais prevalentes nos animais recém-nascidos ou jovens, pelas mesmas razões atrás descritas. As parasitoses nestes animais podem provocar diversos problemas na sua saúde, tais como, anemia, diarreia, perda de peso, atrasos no crescimento e diminuição de apetite. Deste modo, considera-se de extrema importância a diminuição ou ausência da infestação por parasitas, pois, além de poderem restringir a circulação animal ou a comercialização dos seus produtos (devido aos parasitas presentes nos seus tecidos, bem como aos resíduos dos fármacos utilizados para o seu controlo), afetam também a eficiência biológica, e em situações mais graves, podem causar a

morte. As maiores consequências para os seus produtores são a diminuição da eficiência e da produtividade dos seus animais, com impactos económicos significativos. <sup>(9, 13)</sup>

### **3.Importância do uso de antiparasitários - animais de companhia e pecuária**

As infeções causadas por parasitas são responsáveis por algumas das doenças mais prevalentes e devastadoras em animais de companhia e de exploração, bem como em humanos. <sup>(13)</sup> Devido à proximidade que os humanos têm com os seus animais, a utilização profilática de endo- e ectoparasiticidas em animais de companhia assume cada vez mais uma importância fundamental a nível da saúde animal, e também da saúde pública e ambiental, devido ao potencial zoonótico que determinados parasitas apresentam. <sup>(4)</sup>

As crescentes mudanças ecológicas, tais como as alterações climáticas, fenómenos de urbanização e desflorestação e mudanças demográficas, têm influenciado a distribuição e epidemiologia de vários parasitas. Neste âmbito, é de salientar que também o impacto provocado pelos animais abandonados e vadios nas cidades, bem como dos animais selvagens no campo, que, não tendo acesso a cuidados veterinários, nomeadamente fármacos antiparasitários, mantêm uma constante pressão de infeção e infestação parasitária de espaços públicos, partilhados pelos animais de companhia e humanos. <sup>(16)</sup> Torna-se, assim, necessária uma colaboração mais próxima entre os profissionais médicos veterinários e outros profissionais de saúde pública. <sup>(33)</sup> Portanto, devido à forte probabilidade de infestação e infeção parasitária dos animais de companhia e pela persistência e manutenção das formas infetantes dos parasitas no meio ambiente, o uso de antiparasitários torna-se, assim, de extrema importância na prevenção e no controlo de doenças parasitárias nos animais. <sup>(16)</sup> Atualmente, no setor pecuário é cada vez mais importante a obtenção de produtos de origem animal com qualidade, mas também em quantidade, devendo, portanto, utilizar-se os recursos de forma eficiente e evitar o desperdício. Os parasitas nos animais de exploração geralmente estão associados como tendo um efeito prejudicial na saúde e subtrator na eficiência e produtividade desses animais, podendo, em certos casos mais graves, levar à morte do animal. As doenças parasitárias são muito comuns nos animais de exploração e podem afetar diversos órgãos, aparelhos e sistemas orgânicos, causando danos nos tecidos e importantes perdas na sua produtividade. <sup>(9)</sup>

A forma de atuação no manejo dos animais de exploração mudou ao longo do tempo, por se saber que era mais rentável prevenir em vez de tratar, e que era preferível atuar na população em geral em vez de apenas no indivíduo, existindo também a ideia de que o uso indiscriminado de fármacos, tais como antibióticos e antiparasitários, podia favorecer a produção. No entanto, esta prática levou ao aparecimento de parasitas resistentes, bem como à presença de resíduos na cadeia produtiva e no meio ambiente. Apesar destes

inconvenientes, o controlo parasitário nos animais de exploração é de grande importância tanto para a saúde animal e pública, como também para a viabilidade económica do setor pecuário. <sup>(9, 23)</sup>

## 4. Fármacos antiparasitários

O controlo dos parasitas é essencial para a saúde e bem-estar tanto dos animais como dos humanos. <sup>(34)</sup> O impacto das doenças que os parasitas provocam nos seus hospedeiros pode ser reduzido pela adoção de certas medidas preventivas, tais como melhores condições sanitárias para os humanos e animais domésticos e controlo das pastagens para os animais de exploração. No entanto, tem sido verificado que estas medidas profiláticas, apesar de adequadas, não são suficientes para erradicar estes parasitas, estando, portanto, o seu controle dependente de medidas farmacológicas. <sup>(20)</sup>

Como já referido, um fármaco antiparasitário é uma substância que é mais tóxica para o parasita do que para o seu hospedeiro. A seletividade dessa toxicidade pode ser baixa ou elevada, mas nunca é completa, acarretando deste modo sempre algum perigo para o hospedeiro. <sup>(15)</sup> A sua importância é demonstrada pelo facto de que nos últimos 50 anos, a principal forma de controlo das parasitoses gastrointestinais tem sido através do uso de fármacos, nomeadamente de agentes anti-helmínticos, tais como os Benzimidazóis, Lactonas Macroclínicas, Imidatiázóis/Tetrahidropirimidinas e Praziquantel. <sup>(9, 20, 35)</sup> A maioria dos fármacos anti-helmínticos exerce os seus efeitos antiparasitários através de diferentes mecanismos, tais como, por interferência com (1) o metabolismo energético, (2) a coordenação neuromuscular, (3) a função microtubular, e (4) a permeabilidade celular. Devido ao complexo ciclo de vida de muitos parasitas e à imprevisível relação parasita-hospedeiro, o tratamento antiparasitário pode, por vezes, ser difícil, necessitando ser prolongado. Em certos casos pode ser necessário recorrer a associações de fármacos e outras estratégias. <sup>(26)</sup>

### Principais fármacos anti-helmínticos

#### a) Benzimidazóis

O uso de anti-helmínticos seletivamente tóxicos começou em 1961 com a introdução dos benzimidazóis. Atualmente, estes continuam a ser largamente utilizados (especialmente nos seres humanos) para o controlo de um grande número de infeções parasitárias importantes, tanto de helmintas como de protozoários. <sup>(16,24)</sup>

#### Mecanismo de ação

Os benzimidazóis ligam-se à  $\beta$ -tubulina, com uma afinidade 25-400 vezes superior para a tubulina dos nemátodos em comparação com a dos mamíferos. A tubulina é uma subunidade

da proteína dos microtúbulos tendo um papel fundamental no fuso mitótico. Através da ligação específica dos benzimidazóis à  $\beta$ -tubulina ocorre um desdobramento local da proteína, resultando numa conformação anormal que inibe a polimerização adicional das subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  da tubulina para formar os microtúbulos, sendo que em células que se dividem rapidamente, resulta num efeito letal. No entanto, em células que não se encontram em divisão, induz uma outra variedade de efeitos sobre os mecanismos homeostáticos, muitas vezes resultando na expulsão não-letal de nemátodos dos seus locais de eleição. Em concentrações mais elevadas, os benzimidazóis apresentam uma variedade de efeitos não específicos sobre os nemátodos, como a inibição do sistema fumarato-redutase. Além disso, dependendo das características moleculares específicas dos benzimidazóis, o seu espectro de atividade antiparasitária pode incluir nemátodos, céstodes, tremátodes e certos protozoários. (24)

### **Farmacocinética**

Todos os benzimidazóis têm baixa solubilidade aquosa, sendo a sua absorção a partir do trato gastrointestinal fraca. A absorção pode, contudo, ser significativamente melhorada pela administração simultânea com uma refeição rica em gordura. Os fármacos sofrem biotransformação hepática e a excreção pode ser nas fezes (a maioria dos benzimidazóis) ou na urina (albendazole). (24)

### **Efeitos adversos**

Embora exista uma grande seletividade no seu modo de ação, principalmente devido à baixa disponibilidade sistémica, as células que se dividem rapidamente podem estar em risco de toxicidade se a exposição for suficiente. Assim, doses extremamente elevadas de benzimidazóis podem afetar as células-estaminais hematopoéticas, o epitélio intestinal e o crescimento capilar.

Alguns, mas não todos os benzimidazóis, têm potencial para serem teratogénicos. Este efeito é dose- e espécie-dependentes e observa-se apenas se a exposição ocorre durante certos momentos críticos da embriogénese. Dos benzimidazóis utilizados em animais de companhia, o fenbendazole e o febantel, através do seu metabolito sulfóxido (oxfendazole), bem como o albendazol, têm demonstrado serem teratogénicos em circunstâncias particulares.

Adicionalmente, hepatotoxicidade tem sido associada com a utilização de oxibendazol e mebendazole. (16, 24)

Na figura 1 estão representadas as estruturas químicas dos fármacos Benzimidazóis e do Febantel (pró-benzimidazol).

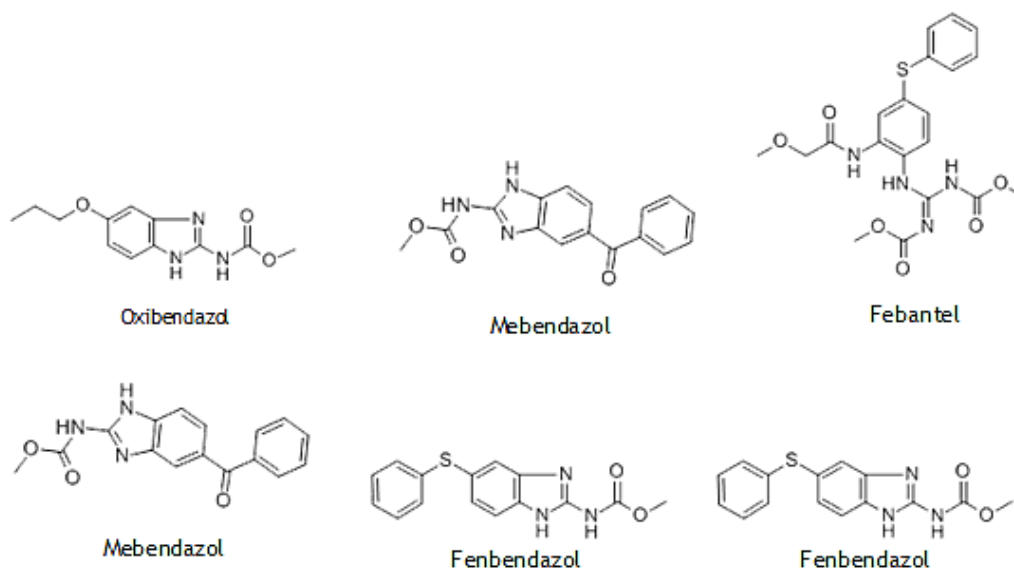


Figura 1 - Estruturas químicas dos fármacos Benzimidazóis e do Febantel. <sup>(36)</sup>

#### - Oxibendazol

##### Aplicação (cães, gatos, ovinos e caprinos)

Em combinação com a dietilcarbamazina (DEC) é eficaz contra *T. canis*, *A. caninum* e *T. vulpis*;

Em combinação com o praziquantel é eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *U. stenocephala*, *T. vulpis*, *Dipylidium spp.*, *Taenia spp.* e *Echinococcus spp.* (16, 24, 26, 37)

#### - Mebendazol

##### Aplicação (cães, gatos e ovinos)

Em cães e gatos é eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *U. stenocephala*, *T. vulpis*, *Taenia spp.* e *Echinococcus granulosus*.

Em ovinos é eficaz contra *H. contortus*, *S. papillosus*, *Chabertia ovina*, *Busnostomum spp.*, *Trichostrongylus spp.*, *Trichuris ovis*, *Cooperia spp.* e *Moniezia expansa*. (16, 24, 26, 37)

#### - Flubendazol (análogo flúorado do mebendazol)

##### Aplicação (cães e gatos)

Em cães e gatos é eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *A. brasiliense*, *U. stenocephala*, *T. vulpis* e *Taenia spp.* (16, 24, 26, 37)

#### - Fenbendazol

##### Aplicação (cães, gatos, bovinos, ovinos e caprinos)

Em cães e gatos é eficaz contra *T. canis*, *T. canis* transplacentária/transmembranar (TP/TM), *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *A. brasiliense*, *U. stenocephala*, *T. vulpis* e *Taenia spp.*

## “Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”

Em bovinos é eficaz contra *Haemonchus spp.*, *Bunostomum spp.*, *Ostertagia spp.*, *Trichostrongylus spp.*, *Trichuris spp.*, *Cooperia spp.*, *Strongyloides spp.*, *Oesophagostomum spp.* e *Moniezia spp.*

Em ovinos e caprinos é eficaz contra *Haemonchus spp.*, *Ostertagia spp.*, *Trichostrongylus spp.*, *Cooperia spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Trichuris spp.*, *Strongyloides spp.* e *Moniezia spp.* (16, 24, 26, 37)

### - Albendazol

O Albendazol tem, possivelmente, o mais amplo espectro de atividade dos benzimidazóis. Como já foi referido, a sua biodisponibilidade é aumentada por refeições simultâneas gordas (2,6 vezes), com a administração de praziquantel (4,5 vezes) ou de dexametasona (2 vezes). (24)

### Aplicação (ovinos, caprinos, bovinos e humanos)

Em ovinos e caprinos é eficaz contra *H. contortus*, *O. circumcincta*, *O. tupurcata*, *T. axei*, *T. colubriformis*, *T. retrinus*, *Cooperia curticei*, *N. filiollis*, *Chabertia ovina*, *O. venulosum* e *Moniesia spp.*

Em bovinos é eficaz contra *H. contortus*, *O. ostertagi*, *T. gylusaxei*, *T. colubriformis*, *Cooperia oncophora*, *N. helsetianus* e *O. radiatum* e *Moniesia expansa*.

Apesar do facto de nunca ter sido aprovado para uso em cães ou gatos, tem um número de aplicações para o controlo de parasitas incomuns, sendo ativo contra uma grande variedade de nemátodos, tremátodos, céstodes e protozoários. (24, 26, 37)

### Pró-Benzimidazóis

#### - Febantel

É um pró-benzimidazole, sendo biotransformado no fígado nos metabolitos ativos fenbendazole e sulfóxido de fenbendazole (oxfendazole) com atividade anti-helmíntica.

O febantel está disponível em combinação com outros agentes anti-helmínticos para fornecer um espectro mais amplo de atividade. (16, 24, 26)

### Aplicação (Cães e gatos)

É eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *U. stenocephala*, *T. vulpís*, *Echinococcus granulosus*, *D. caninum* e *Taenia spp.* (24, 26, 37)

#### b) Antihelmínticos Nicotínicos

Os antihelmínticos nicotínicos (figura 2) incluem as tetrahidropirimidinas (pirantel e oxantel) e o imidazotiazole (levamisol). (16, 24)

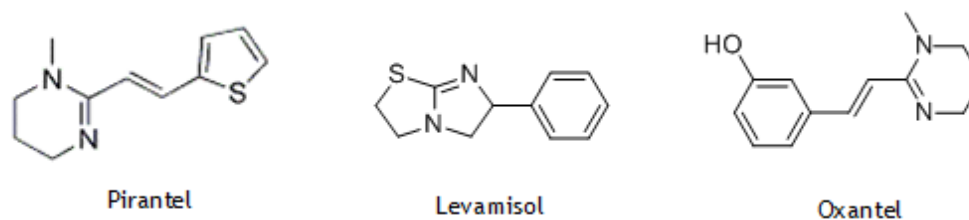


Figura 2 - Estruturas químicas dos Antihelmínticos Nicotínicos. <sup>(36)</sup>

### Mecanismo de ação

Os anti-helmínticos nicotínicos atuam seletivamente sobre os recetores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) nos parasitas, originando despolarização e paralisia espástica, não interferindo com os recetores do hospedeiro. Já foram identificados vários subtipos destes recetores (Ex: subtipos-L e N), sendo expressos diferencialmente por diferentes parasitas. Concretamente, o levamisol e o pirantel são mais ativos no subtipo-L e o oxantel no subtipo-N.

Assim, a administração concomitante de pirantel e oxantel pode ter vantagens terapêuticas, tais como o aumento do espectro de atividade e redução do potencial para desenvolvimento de resistência. Contudo, tem sido observado que, quando os parasitas são expostos a doses elevadas de fármaco, alguns podem recuperar, devido, aparentemente, à dessensibilização do recetor. Esta observação sugere que doses mais baixas (talvez repetidas ou contínuas) de fármaco podem ter um maior efeito terapêutico. <sup>(24)</sup>

### - Pirantel

A administração concomitante com o febantel aumenta sinergicamente a atividade do pirantel. No entanto, devido aos mecanismos de ação opostos, a coadministração com piperazina antagoniza os efeitos anti-helmínticos do pirantel. <sup>(16, 24)</sup>

### Farmacocinética

O sal embonato de pirantel tem baixa solubilidade aquosa e baixa disponibilidade sistémica, o que aumenta a margem de segurança e eficácia contra os parasitas intestinais. A margem de segurança dos sais solúveis (por exemplo, o tartarato ou citrato) é muito reduzida e a toxicidade é superior, relativamente aos sais menos solúveis. <sup>(24)</sup>

### Aplicação (cães e gatos)

É eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *A. brasiliense*, *U. stenocephala*, *Physaloptera spp.* e *T. vulpis*. <sup>(24, 26, 37)</sup>

### Efeitos adversos

O embonato de pirantel é bem tolerado pela maioria dos cães, com baixa incidência de vômitos em filhotes. <sup>(24)</sup>

- **Oxantel** (análogo m-oxifenol do pirantel)

#### **Farmacocinética**

O embonato de oxantel também tem baixa solubilidade aquosa e baixa absorção oral (cerca de 8-10%), permitindo que o fármaco atinja o intestino inferior em concentrações suficientes. (16, 24)

#### **Aplicação (cães)**

É eficaz contra *T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. brasiliense*, *U. stenocephala*, *Trichuris spp.*, *D. caninum* e *Taenia spp.* (24, 26, 37)

- **Levamisol** (isômero levógiro e biologicamente ativo do tetramisol racémico)

#### **Farmacocinética**

O levamisole é rapidamente absorvido a partir de todas as vias de administração, apresentando picos nos níveis sanguíneos no prazo de uma hora, seguindo-se um metabolismo rápido e eliminação, principalmente através de excreção urinária, tendo uma semi-vida de eliminação de cerca de 4 h. (24)

#### **Aplicação (cães, gatos e ruminantes)**

Embora seja amplamente utilizado como um agente antiparasitário em ruminantes, o levamisol não tem ainda grande aplicação como anti-helmíntico em cães e gatos, principalmente devido ao seu índice terapêutico estreito. (24)

#### **Aplicações específicas**

Em cães é eficaz contra *Toxocara spp.*, *T. leonina*, *U. stenocephala*, *Ancylostoma spp.*, *Spirocera Lupi* e *Oslerus osleri*. Levamisol não é eficaz contra *T. vulpis*.

Em gatos é eficaz contra *Toxocara spp.*, *T. leonina*, *U. stenocephala*, *Ancylostoma spp.* e *Aelurostrongylus abstrusus*. (24, 26, 37)

#### **Efeitos adversos**

Os principais efeitos adversos incluem vômitos, sinais nervosos (respiração ofegante, apreensão e agitação) e contrações prematuras supraventriculares. Com menor frequência, pode ocorrer ainda anemia hemolítica (após uso prolongado), sangramento e trombocitopenia. (24)

c) Lactonas macrocíclicas (LM)

As LM (figura 3) são uma classe muito importante de parasiticidas na agricultura, saúde animal e saúde humana. Na sua estrutura, todas as LM apresentam um anel macrocíclico de 16 membros. As avermectinas são dissacarídeos (ivermectina, doramectina) ou monossacarídeos (selamectina), enquanto que as milbemicinas (milbemicina oxima e moxidectina) não têm substituintes açúcar. <sup>(16, 24)</sup>

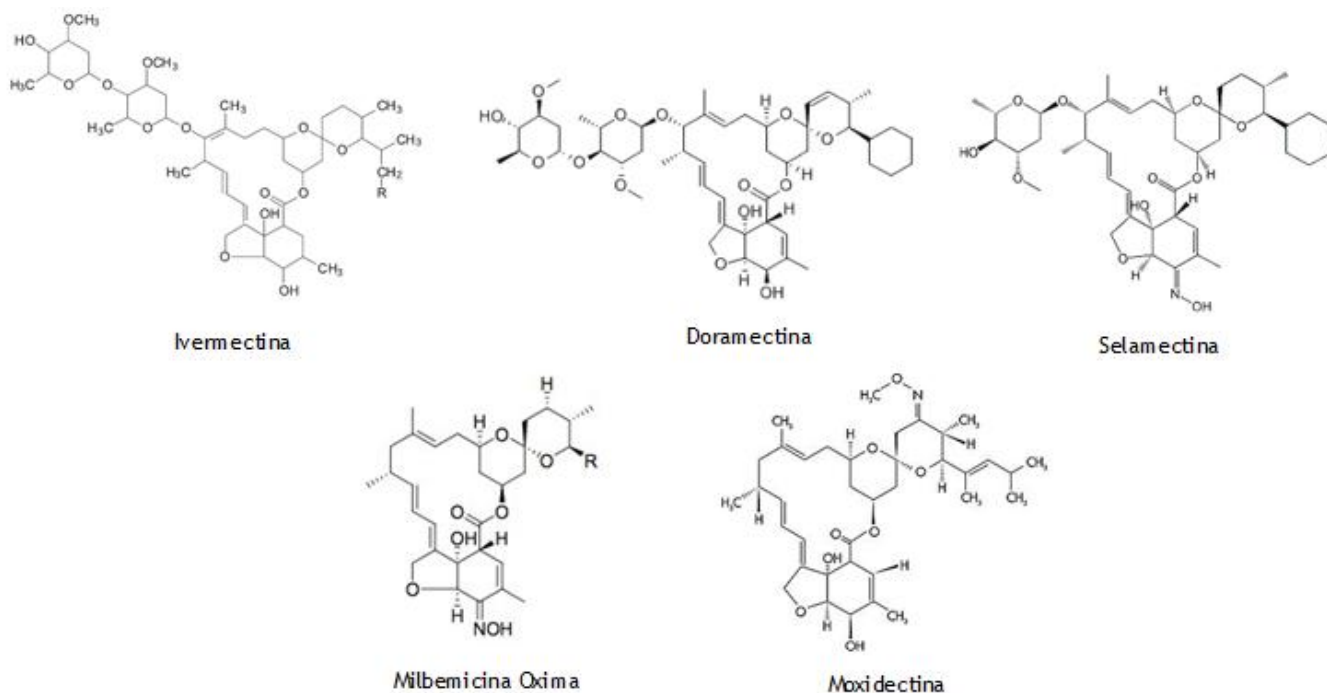


Figura 3 - Estrutura química de algumas Lactonas Macrocíclicas com interesse em medicina veterinária. <sup>(38, 39, 40, 41)</sup>

**Mecanismo de ação**

Tanto nos artrópodes como nos nemátodes, as LM originam uma paralisia no parasita, devido à abertura de canais iônicos de cloreto nas membranas celulares dos tecidos nervosos periféricos, levando a hiperpolarização. O local alvo de ação destes fármacos tem sido considerado como um canal de cloreto fechado por glutamato, que está presente em membranas neuronais e musculares de vários invertebrados, mas que não está presente nos mamíferos. Assim, uma combinação de efeitos neuronais e musculares, provavelmente, está envolvida na atividade biológica das LM. As ações sobre o músculo do nemátode incluem, nomeadamente, a paralisia da bomba faríngea, necessária para a ingestão de alimentos, resultando em desnutrição e morte do parasita. No entanto, a ausência de sítios de ligação a este fármaco em céstodes e trematódes torna estes parasitas insensíveis à ação das LM. A razão pela qual os parasitas filariais adultos (por exemplo, *Dirofilaria immitis*) também não são suscetíveis aos efeitos letais das LM pode estar associada com a expressão específica de subunidades menos sensíveis de canais de cloreto, bem como com a sua distribuição nestes parasitas. As LM também são agonistas de canais de cloreto controlados pelo GABA, de

invertebrados e vertebrados, localizados no SNC. Em parte, a seletividade de ação das LM é devida à proteção do SNC nos mamíferos pela barreira sangue-cérebro conferida pela bomba de transporte transmembranar, glicoproteína-P (responsável por efluxo de fármacos), expressa nas células endoteliais dos capilares do cérebro. Em animais com sensibilidade aumentada à ivermectina (por exemplo, cães de raça Collie) foi evidenciado serem deficientes em glicoproteína-P, no sistema nervoso central e no epitélio intestinal. <sup>(24)</sup>

### **Efeitos adversos**

Geralmente, as LM são particularmente seguras, mesmo em doses elevadas. No entanto, uma síndrome tóxica aguda (envolvendo midríase, depressão, tremores, ataxia, letargia, vômitos, salivação e coma) foi descrita, especialmente em animais particularmente sensíveis, nomeadamente cães Collies e raças afins e em gatinhos. A probabilidade de existir toxicidade está relacionada com o fármaco selecionado e a dose, bem como com a predisposição do animal. A administração de algumas LM a cães microfilária-positivos também tem sido associada com efeitos adversos (vômitos, salivação, diarreia, depressão e, ocasionalmente morte). Adicionalmente aproximadamente 1% dos gatos podem experimentar alopecia localizada transitória no local da aplicação da selamectina, com ou sem inflamação, a seguir ao tratamento. <sup>(24)</sup>

### **Resistência**

A resistência a estes fármacos ainda não foi divulgada em parasitas de cães e gatos, mas é amplamente encontrada em endoparasitas de ruminantes, incluindo ovelhas, cabras e bovinos. A resistência a avermectinas (ivermectina) e a milbemicinas (moxidectina) pode ser reduzida pela coadministração de um inibidor dos canais de cálcio e também inibidor da glicoproteína-P, o verapamil. <sup>(24)</sup>

### **Avermectinas**

As avermectinas são anti-helmínticos extremamente potentes, possuindo também atividade contra artrópodes (insetos, ácaros e carraças). <sup>(16, 24)</sup>

#### **- Ivermectina**

##### **Farmacocinética**

A ivermectina é absorvida rapidamente após a administração oral, apresentando concentrações plasmáticas máximas em 4-10 h. As concentrações máximas aumentam em proporção direta à dose, indicando uma relação linear entre a dose e a biodisponibilidade. O fármaco está largamente distribuído, com um Vd de 2,4 L/kg, e é eliminado com uma semivida de aproximadamente 1,8 dias. <sup>(24)</sup>

##### **Aplicação (cães, gatos, bovinos, ovinos e humanos)**

Em cães e gatos é eficaz contra *A. tubaeforme* e *A. brasiliense*.

Em bovinos é eficaz contra *O. ostertagi*, *H. placei*, *T. colubriformis*, *Cooperia spp.* e *O. radiatum*.

Em ovinos é eficaz contra *O. circumcincta*, *H. contortus*, *Trichostrongylus spp.*, *Cooperia curticei* e *Nematodirus filicollis*.

Nos humanos, a ivermectina tem sido utilizada extensivamente e de forma segura para o tratamento da oncocercose. <sup>(24, 26, 37)</sup>

#### - Doramectina

##### Farmacocinética

A disposição no plasma da doramectina, a seguir à administração subcutânea ou oral, é semelhante ao descrito para a ivermectina. No entanto, em comparação com a administração oral, a  $C_{m\acute{a}x}$  é inferior e ocorre mais tarde, enquanto a AUC é maior após a injeção SC. Em ambos os casos, a semivida de eliminação é cerca de 3-4 dias. <sup>(24)</sup>

##### Aplicação (bovinos, ovinos e cães)

Em bovinos é eficaz contra *O. ostertagi*, *H. placei*, *Trichostrongylus spp.*, *Cooperia spp.*, *O. radiatum* e *Trichuris spp.*

Em ovinos é eficaz contra *O. circumcincta*, *H. contortus*, *Trichostrongylus spp.*, *Cooperia spp.*, *Ostertagia spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Nematodirus filicollis* e *Trichuris spp.*

A administração de doramectina a cadelas gestantes impediu a transmissão de *A. caninum* pelo leite e redução do *T. canis* em seus filhotes. <sup>(24, 26, 37)</sup>

#### - Selamectina

##### Aplicação (Cães e gatos)

A selamectina é a LM mais recentemente descoberta, desenvolvida e comercializada e a única a ter indicações aprovadas para parasitas internos e externos de cães e gatos. É eficaz contra *T. canis*, *T. canis TP/TM*, *T. cati*, *A. caninum*, *A. tubaeforme* e *Ctenocephalides felis*. <sup>(24, 26, 37)</sup>

#### Milbemicinas

##### - Milbemicina oxima

##### Aplicação (cães e gatos)

É eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *T. vulpis*, *D. caninum*, *Taenia spp.* e *Echinococcus spp.* <sup>(16, 24, 26, 37)</sup>

##### - Moxidectina (produzida por modificação química da nemadectina)

##### Farmacocinética

Depois de administração oral, a moxidectina é rapidamente absorvida com  $T_{m\acute{a}x}$  em 2-3 h. A elevada lipofilia da moxidectina facilita a sua deposição no tecido adiposo, que pode funcionar como um reservatório de fármaco, contribuindo para a elevada persistência da moxidectina no organismo. O volume de distribuição é de 12,2 L/kg e a semivida de

eliminação é de 19 dias (em comparação, os mesmos parâmetros para a ivermectina são 2,4 l/kg e 1,8 dias). Após a aplicação tópica, a moxidectina também é absorvida e distribuída sistemicamente e é lentamente eliminada do plasma, existindo concentrações de moxidectina detetáveis no plasma ao longo de intervalos de tratamento de 1 mês. <sup>(16, 24)</sup>

#### Aplicação (cães, gatos, bovinos e ovinos)

Em cães e gatos é eficaz contra *T. cati*, *A. caninum* e *U. stenocephala*.

Em bovinos é eficaz contra *Haemonchus spp.*, *O. ostertagi*, *Trychostrongylus spp.*, *Cooperia spp.*, *O. radiatum* e *Trichuris spp.*

Em ovinos é eficaz contra *Trychostrongylus spp.*, *Cooperia spp.*, *Chabertia ovina* e *T. ovis*. <sup>(16, 24, 26, 37)</sup>

#### Efeitos adversos

As reações adversas ocorrem com pouca frequência. <sup>(24)</sup>

#### d) Praziquantel

O praziquantel (figura 4) é considerado um fármaco seguro, altamente eficaz e de largo espectro, sendo um componente essencial dos programas em animais para controlar parasitas de importância zoonótica (especialmente *Echinococcus spp.*) e em seres humanos, nomeadamente para o controle da esquistossomose. <sup>(16, 24)</sup>

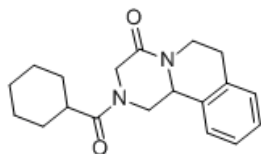


Figura 4 - Estrutura química do Praziquantel. <sup>(42)</sup>

#### Mecanismo de ação

O praziquantel atua na  $\beta$ -subunidade dos canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCC) dos parasitas, onde provoca um rápido influxo de  $\text{Ca}^{2+}$ . A presença ou ausência desta subunidade Cav $\beta$ var (variant  $\text{Ca}^{2+}$  channel  $\beta$  subunits) do VGCC num determinado organismo tem sido consistentemente correlacionada com a presença ou ausência de sensibilidade ao praziquantel, sugerindo que este pode ser o seu local de ação. As espécies sensíveis (platelmintas, mas não *Fasciola spp.*) a este fármaco exibem contrações musculares espásticas e tetânicas, bem como uma vacuolização rápida do tegumento. Os vacúolos ampliam e coalescem, permitindo o vazamento de glucose, lactato e aminoácidos. O dano ao tegumento permite a exposição de antigénios dos parasitas anteriormente escondidos, levando ao ataque dos parasitas danificados pelo sistema imune do hospedeiro, resultando finalmente na morte do parasita. <sup>(24)</sup>

### Farmacocinética

O praziquantel é rapidamente absorvido após a administração oral, com concentrações máximas no plasma observadas dentro de 1-2 h. A absorção a partir do trato gastrointestinal é significativamente melhorada por administração com os alimentos. O praziquantel está amplamente distribuído em todos os tecidos, incluindo o SNC, com concentrações elevadas no fígado, rins e bÍlis. O fármaco é extensamente metabolizado e é rapidamente excretado, principalmente na urina, onde quase é detetado nenhum fármaco original, mas uma variedade de metabolitos inativos, incluindo glucoronidos e sulfatos. <sup>(16, 24)</sup>

A eficácia pode ser reduzida pela administração concomitante de corticosteróides, fenitoína ou carbamazepina, pois diminuem a concentração plasmática do praziquantel. As concentrações no plasma podem ser aumentadas por administração concomitante de cimetidina que inibe várias isoformas CYP envolvidas no seu metabolismo. Adicionalmente, tem-se observado que a eficácia do praziquantel contra *Echinococcus spp.* pode ser adversamente afetada com uma coinfeção por *Spirometra erinacei*. O praziquantel aumenta a biodisponibilidade do albendazol quando coadministrados. <sup>(24)</sup>

### Aplicação (cães, gatos, ovinos e humanos)

Em cães e gatos é eficaz contra *T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *U. stenocephala*, *T. vulpis*, *Taenia spp.*, *D. caninum*, *Joyeuxiella pasqualei* e *Echinococcus spp.*

Em ovinos é eficaz contra *Moniezia spp.* <sup>(16, 24, 26, 37)</sup>

### Efeitos adversos

Os principais são letargia, vômitos, sonolência e andar cambaleante e dor transitória no local da injeção. A ingestão do produto tópico pode conduzir a salivagem excessiva em gatos, que se presume ser devido ao sabor amargo do praziquantel. <sup>(24)</sup>

## Outros fármacos antihelmínticos

### a) Cestocidas

#### - Diclorofeno

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação é similar ao das salicilanilidas, envolvendo o desacoplamento da fosforilação oxidativa. <sup>(24)</sup>

### Farmacocinética

É praticamente insolúvel em água e pouco absorvido após administração oral. <sup>(24)</sup>

#### **Aplicação (cães e gatos)**

O diclorofeno é um antiparasitário de espectro estreito, estando disponível para o tratamento em cães e gatos, mas pouco utilizado. A eficácia é restrita a *Taenia spp.*, com pobre ou nenhuma atividade contra *Echinococcus spp.* e *D. caninum*.<sup>(24, 26)</sup>

#### **Efeitos adversos**

Em gatos pode provocar hiperestesia, ataxia, salivação e falta de apetite.<sup>(24)</sup>

- **Niclosamida** (surgiu a partir de modificações estruturais do diclorofeno)

#### **Mecanismo de ação**

A niclosamida, em comum com outras salicilanilidas, transloca prótons através da membrana interna das mitocôndrias, resultando no desacoplamento da fosforilação oxidativa do transporte de elétrons e inibindo a produção de ATP. Estes efeitos são observados em mitocôndrias de helmintas e de mamíferos. A toxicidade seletiva decorre da sua absorção sistêmica mínima, combinada com a influência protetora da ligação às proteínas plasmáticas.<sup>(24)</sup>

#### **Farmacocinética**

Tal como o diclorofeno, é praticamente insolúvel em água. Ao contrário de outras salicilanilidas, o que é absorvido (cerca de 2%) é metabolizado rapidamente a conjugados glucuronídeos e excretada por via renal.<sup>(24)</sup>

#### **Aplicação (cães e gatos)**

É eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. tubaeforme*, *A. brasiliense*, *U. stenocephala*, *D. caninum*, *Taenia spp* e *Joyeuxiella pasqualei*.<sup>(24, 26, 37)</sup>

#### **Efeitos adversos**

Os principais são vômitos e diarreias transitórias.<sup>(24)</sup>

- **Epsiprantel**

#### **Mecanismo de ação**

O modo de ação do epsiprantel é semelhante ao do praziquantel.<sup>(24)</sup>

#### **Farmacocinética**

O epsiprantel é praticamente insolúvel em água e a sua disponibilidade sistêmica após administração oral é insignificante.<sup>(24)</sup>

### **Aplicação (cães e gatos)**

É eficaz contra *T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *U. stenocephala*, *Taenia spp* e *D. caninum*. Adicionalmente, elevados níveis de atividade contra *Echinococcus spp*. têm sido também relatados, mas o uso com esta indicação não foi aprovado. <sup>(24, 26, 37)</sup>

### **b) Outros**

#### **- Piperazina**

##### **Mecanismo de ação**

A piperazina atua como um agonista do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), provocando a abertura dos canais de cloreto, hiperpolarização neuronal e paralisia flácida dos parasitas suscetíveis. Os parasitas afetados são, então, expulsos dos locais eleição onde estão habitualmente, através dos movimentos intestinais normais. Contudo, na ausência de movimentos peristálticos, os parasitas podem recuperar da paralisia e retomar o seu estado parasitário. <sup>(24)</sup>

##### **Farmacocinética**

A piperazina é rapidamente absorvida e eliminada após a administração oral, sendo detetada na urina dentro de 30 minutos, atingindo concentrações máximas em 1-8 h, sendo depois indetetável após 24 h.

Uma vez que têm modos de ação opostos, a coadministração com pirantel pode antagonizar os efeitos anti-helmínticos da piperazina. <sup>(24)</sup>

### **Aplicação (cães, gatos e humanos)**

É eficaz contra *T. canis*, *T. cati* e *T. leonina*. A piperazina tem também uma utilidade particular contra a infeção por ascarídeos em humanos. <sup>(24, 26)</sup>

### **Efeitos adversos**

Os principais são vômitos, diarreia, falta de apetite e depressão. Além disso, uma síndrome neurológica relacionada com a dose foi também descrita, que inclui ataxia, fraqueza muscular, tremores da cabeça e pescoço, pressão intracranial, convulsões epileptiformes, hiperestesia, espasmos tetânicos, reflexo pupilar lento à luz e letargia. <sup>(24)</sup>

#### **- Citrato de Dietilcarbamazina (DEC)**

##### **Mecanismo de ação**

A dietilcarbamazina (DEC) é um derivado da piperazina, mas tem um modo de ação diferente, pelo menos na primeira fase larvar (microfilária) de parasitas filariais. Este composto parece ativar uma resposta imune inata, depois de ter inibido a produção de  $PGI_2$  e  $PGE_2$  pelas células endoteliais do hospedeiro, com consequente vasoconstrição e agregação de plaquetas e granulócitos do hospedeiro sobre a microfilária. <sup>(24)</sup>

### Farmacocinética

A DEC é rapidamente absorvida após administração oral, com uma  $C_{máx}$  em 3 h, sendo amplamente distribuída e extensivamente metabolizada no fígado por *N*-desalquilação e *N*-oxidação e eliminada na urina. <sup>(24)</sup>

### Aplicação (cães e gatos)

É eficaz contra *T. canis*, *T. cati* e *T. leonina*. Em gatos também possui atividade contra *B. malayi*. <sup>(24, 26)</sup>

### Efeitos adversos

Uma síndrome do tipo anafilaxia aguda envolvendo constrição da veia hepática e choque hipovolêmico pode resultar da administração de DEC a cães com *Dirofilaria immitis*. <sup>(24)</sup>

### - Tolueno

O tolueno é um produto inflamável obtido da destilação de hidrocarbonetos do petróleo, com uso tanto como um aditivo de combustível em veículos a motor, como um anti-helmíntico em cães e gatos. <sup>(24)</sup>

### Aplicações (cães e gatos)

É eficaz contra *T. canis*, *T. cati*, *T. leonina*, *A. caninum* e *U. stenocephala*. <sup>(24, 26)</sup>

### Efeitos adversos

Possivelmente devido ao seu efeito solvente, o tolueno é irritante para as membranas mucosas e pele. <sup>(24)</sup>

### - Cloreto de *N*-butilo

O Cloreto de *N*-butilo é um composto organoclorado altamente inflamável, sendo usado tanto como um agente de alquilação em sínteses orgânicas, como um anti-helmíntico em cães e gatos. <sup>(24)</sup>

### Aplicação (cães e gatos)

Em cães é eficaz contra *T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. brasiliense* e *U. stenocephala*. Em gatos é eficaz contra *T. cati* e *A. tubaeforme*. <sup>(24, 26)</sup>

### Efeitos adversos

O principal são vômitos. <sup>(24)</sup>

### - Nitroscanato

A eficácia e segurança do nitroscanato são melhoradas quando coadministrado com alimentos, sendo a eficácia também melhorada se o fármaco for usado na forma micronizada. <sup>(24)</sup>

### Aplicação (cães)

É eficaz contra *T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. brasiliense*, *U. stenocephala*, *D. caninum*, *Taenia spp.* e *Echinococcus granulosus*.<sup>(24, 26)</sup>

### Efeitos adversos

O principal efeito adverso é a ocorrência de vômitos. O seu uso em gatos não é aconselhado, provocando vômitos, falta de apetite e paresia posterior.<sup>(24)</sup>

No entanto é importante referir que além destes fármacos existem muitos outros que são usados no combate aos parasitas, mas que não foram referidos neste trabalho pois a abordagem de todos tornava-se muito extensiva e não ia ao encontro do que se pretendia.<sup>(24)</sup>

## 5. Resistência aos MAP e seus problemas

A principal forma de controlo das parasitoses gastrointestinais tem sido através do uso de MAP, nomeadamente de anti-helmínticos. Contudo, o seu uso indiscriminado conduziu, um pouco por todo o mundo, a resistências parasitárias a estes fármacos, bem como a uma mudança do tipo e quantidade das populações mais prevalentes de parasitas no meio ambiente, tornando o controlo parasitário com anti-helmínticos mais limitado.<sup>(9, 19)</sup>

Durante as últimas décadas reportaram-se vários cenários de resistência a antiparasitários em geral e a anti-helmínticos em particular, pertencentes aos grupos de Benzimidazóis, LM, Imidatiázóis/Tetrahidropirimidinas e Praziquantel, principalmente em ruminantes e equinos.<sup>(16)</sup> Apesar de esta situação constituir um problema há já algum tempo em pequenos ruminantes, tais como ovinos e caprinos, o desenvolvimento de resistência aos anti-helmínticos nos bovinos foi mais lento, porque o tratamento destes animais não foi tão intensivo.<sup>(9, 19, 21)</sup> A resistência aos anti-helmínticos é, portanto, uma ameaça para o setor da pecuária, já sob pressão em muitas partes do mundo, representando também uma ameaça ao bem-estar de todos os animais.<sup>(21)</sup> Em animais de companhia, o desenvolvimento de resistências também tem sido mais lento, pois o tratamento é praticado a nível individual ou em pequenos grupos de animais, sendo que a emergência de uma população parasitária resistente dificilmente influencia a dinâmica de outra população parasitária animal, com a qual pouco ou nada contacta, contrariamente ao que acontece em animais de exploração ou em grandes grupos de animais de companhia, tais como em canis, abrigos e instalações de criadores.<sup>(16)</sup>

### 5.1. Resistência aos anti-helmínticos - efeitos e genética

Nos animais, principalmente em grandes explorações, a resistência aos anti-helmínticos desenvolve-se rapidamente, sendo importante uma monitorização adequada neste âmbito. A

resistência ocorre quando uma população de parasitas suscetível a um determinado tratamento mostra uma diminuição na resposta ao mesmo, sendo completa quando a dose máxima de fármaco que pode ser tolerado pelo hospedeiro não tem qualquer efeito no parasita. Esta redução na resposta pode manifestar-se de diferentes maneiras, quer como um declínio hereditário na eficácia do fármaco contra uma população de parasitas, geralmente suscetíveis a esse fármaco ou como uma diminuição no tempo em que o fármaco exerce o seu efeito, com populações resistentes exigindo tratamentos mais frequentes do que previamente. <sup>(43)</sup>

Para cada classe de anti-helmínticos, a resistência a um membro geralmente confere resistência aos outros membros. É possível, e cada vez mais comum, os parasitas apresentarem múltiplas resistências, que se desenvolvem sequencialmente e independentemente para as várias classes de anti-helmínticos. <sup>(20)</sup>

A resistência tem sido identificada como um aumento da proporção de organismos numa população, portadores de um gene que demonstrou estar ligado com a resistência. <sup>(44)</sup>

Neste contexto, os helmintas são um grupo de parasitas que existem em grandes populações e têm um elevado grau de variabilidade genética, sendo que a resistência pode surgir por meio da seleção de organismos inerentemente resistentes. As alterações hereditárias nos parasitas podem ser genéticas (incluindo mutações, deleções ou amplificações de genes específicos) ou epigenéticas (onde por metilação de genes ou nas regiões promotoras dos genes, se altera a expressão dos genes em resposta ao fármaco). <sup>(19, 45)</sup> Esta diversidade genética também é responsável por certas variações na resposta aos fármacos. Assim, a presença de um gene de resistência num parasita, antecede sempre a manifestação dessa resistência ao nível clínico (falha do tratamento). <sup>(21)</sup>

De facto, tem sido verificado, que quando uma classe de anti-helmínticos é utilizada pela primeira vez, a frequência de genes de resistência é baixa, indicando que, na ausência de tratamento, os genes de resistência conferem aptidão reprodutiva neutra ou negativa. No entanto, a resistência não é uma consequência inevitável do uso de fármacos, e a seleção para resistência dependerá da aptidão reprodutiva dos parasitas, conferida pelos genes de suscetibilidade e resistência, durante o uso do fármaco. <sup>(19, 20, 46)</sup>

Um fator importante a ter em conta, é que a reversão para sensibilidade nunca foi observada, o que significa que a resistência quando ocorre é essencialmente eterna. <sup>(46, 47)</sup>

## 5.2. Desenvolvimento da resistência aos anti-helmínticos

O modo como se desenvolve a resistência aos anti-helmínticos depende da magnitude da pressão exercida pelo fármaco na população parasitária. <sup>(9, 19, 21)</sup> O consenso geral é que a resistência anti-helmíntica parece ser um fenómeno pré-adaptativo hereditário, em que o gene ou os genes que conferem a resistência estão presentes na população de parasitas, mesmo antes do fármaco ser utilizado pela primeira vez. Deste modo, a resistência surge, portanto, como um resultado da seleção, dentro da população de parasitas, aquando da

exposição ao fármaco. Quando um animal é exposto a um anti-helmíntico em determinadas condições, os parasitas que sobrevivem são aqueles que transportam os genes que conferem a resistência. Assim, durante um curto período de tempo (até o animal se tornar reinfestado com parasitas da pastagem suscetíveis aos fármacos), os parasitas resistentes são os únicos que libertam ovos e, desta forma o conjunto de genes que conferem resistência é aumentado. A taxa de desenvolvimento da resistência pode ser influenciada por vários fatores, tais como:

- I) Frequência do tratamento
- II) Subdosagem de anti-helmínticos
- III) Tratamento em massa
- IV) Regimes com um único fármaco

I) Frequência do tratamento

A utilização frequente e contínua do mesmo grupo de anti-helmínticos pode resultar no desenvolvimento de resistências. Há, ainda, evidências de que a resistência se desenvolve mais rapidamente nas regiões em que os animais são desparasitados regularmente. A resistência a fármacos pode, no entanto, também ocorrer com frequências de tratamento mais baixas, especialmente quando o mesmo fármaco é utilizado durante muitos anos. <sup>(19, 21, 46)</sup>

II) Subdosagem de anti-helmínticos

A subdosagem é geralmente considerada um fator importante no desenvolvimento de resistência, porque doses subterapêuticas podem permitir a sobrevivência de parasitas heterozigotos resistentes. A variação na biodisponibilidade de fármacos, em diferentes espécies de hospedeiros, também é crucial para a decisão sobre a dose correta. Por exemplo, a biodisponibilidade dos benzimidazóis e levamisol é muito inferior em caprinos do que em ovinos, devendo os caprinos ser tratados com dosagens 1,5 a 2 vezes superiores, em comparação com os ovinos. Além disso, como existem muitas espécies de nemátodos, que podem estar presentes como uma infecção múltipla em animais, estes vão responder aos diferentes grupos de anti-helmínticos de modo diferente, devido à suscetibilidade irregular destas espécies de parasitas para um determinado anti-helmíntico.

Nos países em desenvolvimento, tem sido praticado o uso de doses de fármaco mais baixas do que as doses terapêuticas recomendadas, numa tentativa de reduzir os custos do tratamento anti-helmíntico. Tais práticas devem claramente ser evitadas, pois vão favorecer o desenvolvimento de resistências. Atualmente, a maioria dos anti-helmínticos utilizados são subcurativos para diferentes espécies de parasitas, o que provoca graves problemas no seu controle. <sup>(19, 21, 46)</sup>

III) Tratamento em massa

Os usos profiláticos em massa, em animais domésticos e de exploração, têm contribuído para o desenvolvimento generalizado de resistências em helmintas. Na pecuária, o movimento

regular dos rebanhos para pastos limpos após o tratamento em massa e/ou a administração do tratamento nas estações secas, são uma prática comum para controlar e reduzir a rápida reinfeção por parasitas. No entanto, estas ações podem resultar numa geração seguinte de helmintas que consistem, quase totalmente, em parasitas que sobreviveram à terapêutica e, por conseguinte, podem contribuir para o desenvolvimento de resistências. <sup>(9, 21, 46)</sup>

#### IV) Regimes com um único fármaco

A utilização frequente e contínua de um único fármaco leva ao desenvolvimento de resistência mais rapidamente. Por exemplo, é muito comum que um único fármaco, geralmente muito eficaz nos primeiros anos, seja continuamente utilizado até que já não funcione. <sup>(9, 21, 46)</sup>

### **5.3. Mecanismos de resistência**

Está comprovado que o fator que mais contribui para o aparecimento de resistências é o nível da população de parasitas em refúgio na altura em que é efetuado o tratamento. Quanto maior for a dimensão desta população, mais dificilmente se desenvolvem resistências. A população refúgio pode ser constituída por:

- Parasitas que se encontram nos animais que não são tratados, quando se realiza um tratamento parcial na manada;
- Estágios de parasitas no hospedeiro que não são afetados pelo tratamento (por exemplo em hipobiose);
- Estágios de vida livre dos parasitas no ambiente.

As condições climáticas têm efeitos fundamentais sobre o número de parasitas em refúgio. Neste âmbito, poucos parasitas, em estágios de vida livre, sobrevivem em climas áridos, preferindo climas húmidos. Além disso, mantendo os parasitas em refúgio e não expostos a agentes anti-helmínticos, parece ser um ponto-chave no controle e retardamento do desenvolvimento de resistência, porque os genes sensíveis são preservados. <sup>(9, 19, 21)</sup>

Ao nível genético, vários polimorfismos de nucleótido único (SNPs) têm sido associados com a resistência. Os SNPs são diferenças genéticas únicas entre os indivíduos e são a base das diferenças genéticas numa população, podendo também surgir por mutação de genes após o tratamento com fármacos. Adicionalmente, embora seja evidente que muitos destes SNPs estão associados com a resistência em alguns helmintas, a resistência nem sempre se correlaciona entre as espécies, sendo que um SNP que confere resistência a um helminta pode não estar relacionado com a resistência num outro helminta. <sup>(20)</sup>

## “Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”

São diversos os mecanismos que originam a resistência dos parasitas aos MAP, dependendo da espécie de parasita e do fármaco (exemplos na tabela 9). A resistência aos fármacos pode então ocorrer de diferentes formas, tais como:

- I) Uma alteração no alvo molecular, de modo a que já não ocorra reconhecimento fármaco-alvo ou diminui a sua ligação, reduzindo-se ou anulando-se a sua eficácia;
- II) Uma mudança no metabolismo (Ex: pelo sistema de glutathione-tiorredoxina ou enzimas do citocromo P450) que inativa e/ou remove o fármaco, ou que impede a sua ativação (no caso de se tratar de um pró-fármaco). Assim, mudanças nestas enzimas potencialmente podem dar origem a resistências a múltiplos fármacos.
- III) Uma alteração na distribuição do fármaco no organismo alvo (alterações na biodisponibilidade do fármaco e permeabilidade das células), que diminui ou impede o fármaco de aceder ao seu local de ação. O transporte de vários anti-helmínticos através da glicoproteína-P sugere que os mecanismos de efluxo também podem funcionar como um mecanismo de resistência.
- IV) Uma amplificação de genes-alvo para superar a ação do fármaco. <sup>(20,21)</sup>

### 5.3.1. Exemplos de resistências

Tabela 9 - Principais resistências aos MAP

Classe de Fármaco	Fármaco	Mecanismo de resistência	Espécies de hospedeiros resistentes	Espécies de hospedeiros resistentes emergentes	Espécies de parasitas resistentes	Referências
Benzimidazóis	Tiabendazol	Mutações na $\beta$ -tubulina tipo 1.	Ovinos e caprinos	Bovinos	<i>Haemonchus contortus</i> , <i>Trichostrongylus colubriformis</i> , <i>Oesophagostomum</i>  <i>spp.</i>	(20, 21, 46, 48, 49)
Imidatiázóis / tetrahidropirimidinas	Levamisol	Mudanças nos receptores nicotínicos da acetilcolina.	Cães, Ovinos e caprinos	Bovinos	<i>H. contortus</i> , <i>T. colubriformis</i> , <i>Ancylostoma caninum</i>	(21, 46, 48)
	Pirantel		Cães	-	<i>Ancylostoma caninum</i>	(16, 46, 48)
Lactonas macrocíclicas (avermectinas-milbemicinas)	Ivermectina	Mutações na $\beta$ -tubulina tipo 2;  Mutações nos genes dos canais GluCl e/ou GABA-R;	Cães, Ovinos, caprinos e bovinos	-	<i>Haemonchus contortus</i> , <i>Cooperia oncophora</i> , <i>Trichostrongylus colubriformis</i> , <i>D. immitis</i>	(20, 16, 21, 46, 48)
	Moxidectina	Sub-expressão de P-glicoproteínas.	Cães e Caprinos	Ovinos e bovinos	<i>Haemonchus contortus</i> , <i>Cooperia oncophora</i> , <i>D. immitis</i>	(20, 21, 46, 48)
Praziquantel		Sub-expressão de P-glicoproteínas.	Humanos	-	<i>Schistosoma mansoni</i>	(20, 50)

## 5.4. Prevenção e controlo das resistências aos anti-helmínticos

Os problemas relacionados com as resistências aos anti-helmínticos enfatizam a necessidade de serem desenvolvidos programas integrados, de prevenção e controle parasitário, que assegurem a saúde e segurança dos organismos vivos, por meio de tratamentos estratégicos baseados especialmente na biologia e epidemiologia dos parasitas. <sup>(23)</sup> Para a prevenção da resistência anti-helmíntica, a adoção de rigorosas medidas de quarentena e estratégias de combinação de fármacos, são dois métodos importantes. A experiência ao longo dos anos tem sugerido que os sistemas de controle antiparasitário não devem contar apenas com o uso exclusivo de fármacos anti-helmínticos, mas empregar também outros métodos, mais complexos e sustentáveis, incluindo a melhoria da nutrição dos animais, manejo de pastagens, vacinas antiparasitárias e uso de desparasitantes biológicos e botânicos. A maioria destes métodos reduz a dependência da utilização de produtos químicos e são mais “amigos” do meio ambiente. Adicionalmente e como já referido, para retardar o desenvolvimento da resistência a uma nova classe de anti-helmínticos pode ser necessário o seu uso em combinação, com uma ou mais classes de anti-helmínticos antigas, especialmente se a eficácia do fármaco mais antigo continua a ser elevada. <sup>(19)</sup>

Para os animais de exploração, o manejo das pastagens é também uma estratégia fundamental para contrariar o aparecimento de resistências e manter a eficácia dos anti-helmínticos por muito mais tempo. Esta estratégia integra um conjunto de princípios higiénicos em relação ao pasto, para reduzir o contacto dos animais com parasitas, e que são aplicados de acordo com a epidemiologia local, época do ano e condições climáticas, e com as características de cada exploração. O nível de refúgio dos parasitas também é muito importante, devendo ser adequado para ajudar a impedir o aparecimento de resistências, ao mesmo tempo que permita atingir níveis de controlo parasitário e de produtividade aceitáveis. <sup>(9)</sup> Relativamente aos animais de companhia existem, por exemplo, outras medidas preventivas que devem ser adotadas para evitar a transmissão de parasitas e, conseqüentemente, o desenvolvimento de resistências, tais como, recolha e limpeza das fezes em espaços públicos, o uso de rações comerciais ou de refeições devidamente cozinhadas, uso de roupa e calçado diferente dos usados fora de casa e lavar as mãos aquando da entrada no lar. <sup>(16)</sup>

No controlo das resistências, um método muito usado é o TST (targeted selective treatment - tratamento seletivo ao alvo), que é baseado na presença de parasitismo nos animais, com base em sinais clínicos ou indicadores de performance produtiva apresentados pelos animais ou através de métodos de diagnóstico. Este método possibilita um uso mais adequado dos anti-helmínticos, no que diz respeito ao número de tratamentos, mantendo a sua eficácia produtiva e anti-helmíntica por muito mais tempo, bem como constitui a melhor forma de controlar a população refúgio, melhorando a forma como os parasitas são controlados. <sup>(9, 51)</sup>

Neste contexto, tem também sido verificado que a presença de um gene de resistência num parasita, antecede sempre a manifestação dessa resistência ao nível clínico (falha do tratamento). É necessário, portanto, desenvolver ensaios moleculares que possam detetar a resistência, enquanto as frequências dos genes de resistência ainda são baixas, permitindo a implementação de mudanças nas estratégias de controle para preservar a eficácia dos fármacos. Estes métodos devem detetar a resistência às principais classes de produtos químicos e em espécies importantes, bem como ser baratos e reprodutíveis e, de preferência, usar a tecnologia disponível num laboratório de campo. <sup>(21)</sup> Antes de tais ensaios serem desenvolvidos, contudo, devemos promover uma melhor compreensão dos mecanismos de resistência. A investigação sobre mecanismos de resistência aos anti-helmínticos deve, portanto, ser uma prioridade neste campo. <sup>(46)</sup>

Também é extremamente importante para a prevenção e o controlo das resistências aos anti-helmínticos, a existência de uma boa comunicação com os usuários desses produtos, para reduzir as práticas que incentivam o surgimento e a disseminação da resistência. <sup>(21)</sup>

## 6. Investigação de novos fármacos

As infeções por parasitas em geral, e por helmintas em particular, nos animais, tanto domésticos como de exploração, são há muito tempo um problema de grande importância, sendo os medicamentos anti-helmínticos o maior setor da indústria farmacêutica animal, em volume e valor comercial.

Os problemas clínicos e económicos das infeções com helmintas, em animais de companhia e de exploração começaram a ser resolvidos com a introdução no mercado de vários fármacos anti-helmínticos, tais como as LM (ivermectina, moxidectina, e milbemicina), os Benzimidazóis, o Pirantel e o Praziquantel. Estes compostos eram, e ainda são, razoavelmente seguros e, em certas regiões, são ainda altamente eficazes. Por conseguinte, constata-se que nenhum novo anti-helmíntico entrou no mercado em muitos anos. Só com o alarmante aparecimento de resistência a vários fármacos, e em particular a resistência contra as LM na pecuária, é que se questionou de forma preponderante a necessidade de novos agentes anti-helmínticos, preferencialmente com novos mecanismos de ação. <sup>(35)</sup>

Assim, atualmente, a pesquisa de agentes anti-helmínticos de elevada eficácia contra o parasita e de elevada segurança para o hospedeiro tem sido constante, apesar também do investimento feito em programas para gerir o desenvolvimento de resistência aos agentes existentes. <sup>(52)</sup>

Neste contexto, para o desenvolvimento de anti-helmínticos seletivamente tóxicos para os parasitas, existe uma grande variedade de especificidades físicas e biológicas, inerentes ao parasita, que têm que ser exploradas. A toxicidade seletiva pode também derivar de fatores farmacêuticos, farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos dos próprios fármacos. <sup>(16)</sup>

## 6.1. Problemas no desenvolvimento de novos antiparasitários

O objetivo da descoberta de medicamentos veterinários é paralelo à medicina humana, em que uma prevenção ou tratamento seguro e eficaz é procurado. Em medicina veterinária, tem havido um enfoque global contínuo no controlo de infeções parasitárias de animais, tanto internas como externas. <sup>(52)</sup>

A descoberta de novos agentes antiparasitários é um processo difícil, dispendioso, demorado e de alto risco, que exige a descoberta de moléculas com a capacidade para destruir os parasitas, mas não interferir com os seus hospedeiros. Neste âmbito, estima-se que desde a descoberta à comercialização de uma nova entidade química para um animal, demore 6-8 anos, e custe cerca de \$100 milhões ocorrendo a seleção de um candidato de entre milhares originalmente selecionados com atividade biológica. <sup>(24, 53, 55)</sup> Devido a estes factos, o desenvolvimento de novos fármacos só pode ser realizado por grandes empresas farmacêuticas com competências, habilidades e recursos financeiros adequados. <sup>(24)</sup>

Uma preocupação, no entanto, é a crescente contração da indústria farmacêutica nos últimos anos. Das 35 empresas de saúde animal, existentes em 1990, em 2010 as empresas existentes já eram menos de 10. É difícil dizer com certeza o impacto desta situação sobre o investimento na descoberta de agentes antiparasitários mas, historicamente, a experiência tem mostrado que as fusões de empresas geralmente se concentram na economia de custos e raramente levam a um aumento do investimento. <sup>(53)</sup> Apesar disso, durante os últimos anos, vários desenvolvimentos deram um novo impulso para a descoberta de medicamentos antiparasitários. Estes incluem, nomeadamente, o sequenciamento dos genomas de vários parasitas, com recurso a financiamentos públicos, e o estabelecimento de novas parcerias público-privadas (PPPs), atenuando, pelo menos em certa medida, a retirada de muitas grandes empresas farmacêuticas do envolvimento direto na descoberta de medicamentos antiparasitários. Essas PPPs combinam uma abordagem derivada da indústria farmacêutica para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos, com o conhecimento específico sobre doenças e experiência das organizações públicas de saúde. No entanto, a descoberta de fármacos é mais arriscada do que o seu desenvolvimento, e as PPPs adotaram uma abordagem em portefólio que, muitas vezes, enfatiza o desenvolvimento. A pesquisa básica e de descoberta precoce são suportadas principalmente por fundos públicos e pode envolver a colaboração entre diferentes instituições públicas, bem como acordos público-privados. Estas colaborações reúnem, para uma finalidade específica, grupos que têm muita experiência em diferentes áreas de descoberta de fármacos. Em tais colaborações, um acordo formal deve definir os objetivos do projeto e os direitos e obrigações de cada parte. <sup>(22)</sup>

Embora a descoberta de novos medicamentos para doenças parasitárias seja, como já referido, um processo que necessita de um grande investimento, não é intrinsecamente mais caro ou tecnicamente mais exigente do que para outras indicações terapêuticas. De facto, em geral, para as doenças infecciosas (incluindo parasitas), os modelos pré-clínicos até tendem a

ser mais preditivos, e os ensaios clínicos menos complexos e dispendiosos, do que para as doenças crônicas não-infecciosas. <sup>(22)</sup>

Grande parte do elevado custo para trazer um novo medicamento para animais ao mercado, está associado aos requisitos de produção e pré-clínicos (especialmente os ensaios de toxicidade). <sup>(24)</sup> Outro problema que se levanta são as muitas vias rotineiramente usadas para administrar produtos em medicina veterinária (Ex: oral, tópica e injetável), o que se complica ainda mais devido à grande variedade de espécies de animais tratados, incluindo animais de companhia ou utilizados para alimentação humana. <sup>(52)</sup>

Historicamente, muitos antiparasitários foram inicialmente desenvolvidos para outras indicações, humanas e agrícolas (Ex: pesticidas). <sup>(22, 24, 52)</sup> Esta abordagem “oportunista”, capitalizando o conhecimento adquirido a partir do trabalho sobre indicações não-parasitárias, tem sido muito bem-sucedida, apresentando inúmeras vantagens em termos de redução de custos e de riscos, além dos benefícios consideráveis de um pacote de registro da Agência de Proteção Ambiental, com extensos estudos de segurança toxicológica e ambiental. A desvantagem desta abordagem é que estes compostos são, muitas vezes, menos otimizados para o uso na saúde animal e podem exigir muito tempo e recursos significativos para serem melhorados. No entanto, como esta estratégia também não favorece a introdução de novos agentes químicos, é possível chegar a um ponto com retornos decrescentes, principalmente como resultado da resistência generalizada a certas classes de fármacos. <sup>(22)</sup>

É uma realidade desagradável que a rentabilidade seja o principal motor da pesquisa e descoberta de todos os agentes de sucesso comercial. Naturalmente que todas as empresas devem gerar um retorno sobre o investimento para sobreviver a longo prazo e a indústria farmacêutica não é diferente. <sup>(53)</sup> Neste contexto, os dois maiores mercados de medicamentos veterinários, animais de companhia e animais de exploração, envolveram um valor de \$ 3,5 bilhões e de \$ 1,8 bilhões, respectivamente, em 2008. <sup>(16, 53)</sup> É importante também referir que quanto maior for o valor de mercado, maior será o investimento na descoberta de fármacos e maior é o risco que pode ser tomado. As previsões acerca do valor de um produto que não pode ser lançado no mercado durante 10 anos (como é o caso de novos medicamentos veterinários) também são fundamentais na determinação do nível de investimento, apesar das dificuldades em gerar previsões precisas serem reconhecidas. Uma vez que fique determinado que um produto tem valor, ainda existem preocupações com os muitos custos a considerar para todo o processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Além disso, a via sintética deve ser escalável e não incluir quaisquer processos perigosos, devendo-se também considerar, precocemente no processo de descoberta, se existe uma instalação de fabrico capaz de sintetizar o fármaco ou se tem de ser construída. <sup>(53)</sup>

Todos os novos fármacos desenvolvidos, antes de serem aprovados, devem preencher uma série de regras e especificações impostas pelas entidades reguladoras, a nível mundial e de cada país. Assim, para diminuir os riscos associados ao investimento em fármacos, que não acabam por atender às rigorosas exigências dos órgãos reguladores ou do mercado, é

fundamental que os desenvolvedores possam identificar, o mais cedo possível no processo de desenvolvimento, as limitações das moléculas candidatas.

Os novos fármacos, para serem bem-sucedidos, devem satisfazer uma necessidade clínica e serem eficazes, seguros e economicamente aceitáveis. <sup>(24)</sup> Para os animais de companhia, o foco está principalmente no controle de pulgas, carrapatos, dirofilária (verme do coração), nemátodes gastrointestinais e tênias. Para os animais de exploração, as moscas, carrapatos, piolhos, nemátodes e tremátodes gastrointestinais são as principais espécies-alvo. <sup>(52)</sup>

Para o desenvolvimento de um antiparasitário para uso veterinário de sucesso, existem alguns critérios que são importantes, tais como <sup>(55)</sup>:

- Deve ter uma larga margem terapêutica e existir um antídoto para casos de sobredosagem;
- O efeito deve ser potente e rápido;
- O efeito residual deve ser bem definido e de preferência prolongado, pois ambos, agricultores e proprietários de animais, querem administrar os produtos aos seus animais o menos possível, de modo a que quantos mais parasitas controlados por um único fármaco, melhor. O efeito residual do fármaco tem, no entanto, de ser compatível e seguro para o animal que está a ser doseado, e não comprometer a segurança dos produtos animais destinados à alimentação humana.
- Apresentar baixa toxicidade;
- Ter uma razão custo-benefício favorável;
- Deve ter um amplo espectro antiparasitário, para o controle de parasitas de importância comercial;
- Ser de fácil administração;
- O desenvolvimento de resistência deve ser baixo ou nulo. A resistência é sempre um dos principais motores no desenvolvimento de novos fármacos antiparasitários e, embora seja um problema maior para alguns parasitas e fármacos do que para outros, o surgimento de resistência é um desafio constante;
- E ter pouco ou nulo impacto sobre o ecossistema.

No mínimo, um novo fármaco não pode oferecer menor controle do que os produtos já existentes, a menos que apresente outra vantagem primordial. <sup>(53, 55)</sup> Apesar de importante, o desenvolvimento de antiparasitários não se deve limitar ao estudo de novas moléculas ativas, devendo também: incluir a inovação dos sistemas de administração e de propriedades farmacocinéticas dos fármacos existentes, para facilitar a sua aplicação, exercendo menor contenção animal; melhorar a eficácia a longo-termo, para evitar aplicações repetitivas e para garantir um efeito preventivo ao invés de uma ação pontual e curativa; aumentar o espectro de ação antiparasitária; e assegurar uma elevada segurança, tanto para o animal como para os seus proprietários. <sup>(16)</sup> Apesar da possibilidade de estender o tempo de vida útil dos produtos existentes, através, por exemplo, do uso de combinações de fármacos, a descoberta de novas entidades químicas (NCE) continua a ter um papel central na luta contra os parasitas (nomeadamente helmintas). A descoberta de NCE para o controle de helmintas

tem sido impulsionada pela indústria de saúde animal, utilizando frequentemente abordagens empíricas para a triagem de moléculas contra parasitas ou organismos modelo, *in vitro* ou em modelos animais. <sup>(52)</sup>

## 6.2. Processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos

A descoberta de fármacos é um processo interativo que, dependendo da estratégia utilizada, geralmente compreende várias etapas distintas:

- 1) Identificação do alvo e sua validação;
- 2) Desenvolvimento do ensaio biológico para fazer a avaliação farmacológica e sua validação;
- 3) Triagem (baseada na célula inteira ou apenas no alvo molecular) para identificar moléculas com atividade;
- 4) Aquisição/síntese e avaliação de moléculas para desenvolver relações estrutura-atividade (SAR) e identificar fármacos;
- 5) Estratégias de Química medicinal para otimizar os fármacos;
- 6) Desenvolvimento de ensaios pré-clínicos antes da avaliação clínica.

As diferentes estratégias para a descoberta de fármacos, podem ser classificadas como de curto a médio prazo (exploração de compostos existentes ou classes de compostos) ou de longo prazo (descoberta de novas classes de produtos químicos). <sup>(22)</sup>

Um passo importante para o sucesso na descoberta de fármacos será reconhecer os erros do passado e garantir que os esforços futuros se concentrem em identificar as melhores moléculas para progressão. A qualidade das bibliotecas de compostos e o projeto inicial do ensaio são fundamentais para o sucesso ou fracasso neste processo, sendo também importante uma compreensão das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dos compostos. Um portfólio equilibrado, onde abordagens precedentes são investigadas em paralelo com as atuais, é geralmente considerada uma estratégia de sucesso, ao permitir que o risco seja controlado pelo foco em áreas com maior oportunidade de sucesso, enquanto se esforça também na descoberta de novos alvos ou moléculas. <sup>(53)</sup>

### 6.2.1. Etapas na descoberta de fármacos

#### 1) Identificação do alvo e sua validação

Um dos passos mais importantes no desenvolvimento de um novo fármaco é a identificação e validação do alvo. <sup>(56)</sup>

Neste âmbito, a grande quantidade de compostos (centenas de milhares) que pode ser rastreada, através de uma campanha de Triagem Molecular de Alto Rendimento (HTS do inglês high-throughput screening) baseada num alvo molecular, excede em muito o rendimento obtido utilizando ensaios baseados na viabilidade do parasita inteiro. Por exemplo, na triagem de agentes contra helmintas, o rendimento dos ensaios em parasitas

inteiros é pelo menos dez vezes inferior, o que, por conseguinte, torna a identificação e a validação de alvos moleculares para estes parasitas uma abordagem particularmente importante e valiosa para a descoberta de novos fármacos.

A identificação do alvo molecular muitas vezes começa com uma exploração básica da biologia e bioquímica dos parasitas. <sup>(22)</sup>

Atualmente, novos avanços observados, na biologia de sistemas e a explosão de dados de sequenciamento de genomas dos parasitas, estão a melhorar a capacidade de identificação e validação de alvos em parasitas com importância comercial e a traçar novos alvos específicos, para a descoberta de fármacos mais seguros. <sup>(22, 52)</sup> Com o isolamento e identificação de genes e de proteínas envolvidas nos processos de doenças (no hospedeiro mamífero ou no agente patogénico) é possível (em teoria) identificar recetores e farmacóforos e usá-los para guiar o desenvolvimento, por exemplo, de novos agonistas ou antagonistas que podem ter funções terapêuticas importantes. <sup>(24)</sup> A disponibilidade de modelos de organismos (Ex: *Caenorhabditis elegans* e *Drosophila melanogaster*) e ferramentas para avaliar novos alvos, tornou mais fácil a identificação de alvos para fármacos. Uma dessas ferramentas baseia-se na "genética química", a qual envolve uma mutagénese aleatória e seleção dos mutantes resistentes aos fármacos, seguido do mapeamento genético do locus, identificando, desse modo, o potencial alvo do fármaco. A cromatografia de afinidade também é uma ferramenta eficaz e cada vez mais utilizada para a identificação de novos alvos terapêuticos. Uma desvantagem destas abordagens, é que requerem estudos subsequentes para determinar se o alvo correto do fármaco foi identificado. <sup>(52)</sup>

Idealmente, os alvos selecionados para a triagem devem ser geneticamente e/ou quimicamente validados, bioquimicamente e estruturalmente caracterizados, estar abertos a inibição seletiva sem uma tendência para que o parasita desenvolva resistência, e tecnicamente passíveis de triagem de um grande número de compostos. <sup>(22)</sup>

## **2) Desenvolvimento do ensaio biológico para fazer a avaliação farmacológica e sua validação**

Uma vantagem na descoberta de novos agentes antiparasitários é a existência de ensaios bons e altamente preditivos, tanto para a atividade *in vitro* como *in vivo*. <sup>(22)</sup>

Existem principalmente dois tipos de ensaios *in vitro*, os ensaios à base de células e os ensaios bioquímicos. Geralmente, os ensaios à base de células são aplicáveis a vários tipos de alvos, tais como recetores de membrana, canais iónicos e recetores nucleares e, tipicamente, geram uma leitura funcional como consequência da atividade do composto. Em contraste, os ensaios bioquímicos, são geralmente aplicados a recetores e enzimas, e maioritariamente e simplesmente medem a afinidade do composto em teste para o alvo.

Seja qual for o ensaio selecionado, é uma exigência que os seguintes fatores sejam considerados:

1. Relevância farmacológica do ensaio

Se disponíveis, devem ser realizados estudos utilizando ligandos conhecidos com atividade contra o alvo em estudo, para determinar se a farmacologia do ensaio é preditiva do estado de doença e para demonstrar que o ensaio é capaz de identificar compostos com a potência e o mecanismo de ação desejado;

2. Reprodutibilidade do ensaio

Na análise de vários compostos com atividade é exigido que o ensaio seja reprodutível durante todo o processo e para todos os compostos;

3. Custo do Ensaio

O custo do ensaio é um factor que pode limitar muito o processo de descoberta de fármacos, devendo ser o mais económico possível;

4. Qualidade do ensaio

A qualidade do ensaio é tipicamente determinada de acordo com o “fator Z”. Este é um parâmetro estatístico que mede a capacidade de avaliação de um ensaio. O “fator Z” tornou-se o padrão dos meios da indústria para medir a qualidade de um ensaio, variando entre 0 a 1. <sup>(56)</sup>

A melhoria das tecnologias de ensaio vão permitir que os biólogos e químicos medicinais explorem mais eficientemente o designado “espaço químico”, anteriormente difícil de investigar, em que moléculas promissoras ou classes tiveram que ser abandonadas, devido a inúmeras limitações dos ensaios. <sup>(52)</sup>

**3) Triagem (baseada na célula inteira ou apenas no alvo molecular) para identificar moléculas com atividade**

No passado, muitos antiparasitários foram descobertos empiricamente, sendo o modo de ação esclarecido posteriormente. Esta ainda é uma abordagem válida para a descoberta de novas moléculas antiparasitárias, embora não necessariamente compatível, devido à grande quantidade de compostos existentes nas “bibliotecas” (quimiotecas) das companhias farmacêuticas. <sup>(52, 53)</sup>

Atualmente, com a disponibilidade de tecnologias mais avançadas e exatas, uma abordagem mais direcionada para o mecanismo tornou-se uma parte fundamental do processo de descoberta de agentes antiparasitários. <sup>(52)</sup>

Os compostos podem ser testados, quanto à sua atividade, contra um alvo, se conhecido, ou contra todo o parasita (célula inteira). Os compostos ativos são definidos como *hits* quando mostram atividade reprodutível, e podem ser depois considerados para testes adicionais em modelos animais com a doença, passando a designar-se *leads*. <sup>(22)</sup>

As HTS de largo espectro têm sido desenvolvidas para caracterizar rapidamente a atividade biológica das moléculas, identificando a propensão do tecido para a toxicidade, bem como

para a atividade terapêutica. <sup>(24)</sup> Assim, dadas as suas vantagens, a HTS, contra alvos moleculares, foi-se tornando o modo preferido de descoberta inicial de fármacos para grande parte da indústria biofarmacêutica. Esta estratégia tende a aumentar em importância à medida que as sequências do genoma dos parasitas relevantes se tornam disponíveis e que existem cada vez mais bibliotecas de compostos mais acessíveis. <sup>(22)</sup>

Uma alternativa, e sem dúvida uma abordagem mais produtiva para a triagem de grandes bibliotecas de compostos contra parasitas inteiros, é a triagem focada em coleções de amostras. Aqui, a ênfase está na identificação de compostos com efeitos biológicos definidos contra os parasitas, ou atividade bioquímica contra isoenzimas ou recetores relacionados com alvos moleculares conhecidos de outros organismos. A triagem de diversas coleções de compostos em parasitas inteiros, *in vitro*, tem vindo a diminuir durante as últimas duas décadas, mas agora está em renascimento, principalmente devido à melhoria nos ensaios. Esta triagem, muitas vezes, depende do uso de parasitas transfectados com genes, tais como aqueles que codificam a proteína fluorescente verde,  $\beta$ -lactamase, ou  $\beta$ -galactosidase, para permitir uma deteção fácil e rápida de atividade antiparasitária.

A criação de bibliotecas químicas tem sido muito favorecida pelos avanços em novas tecnologias relacionadas com a síntese combinatória e paralela. Neste contexto, a qualidade das bibliotecas de compostos analisadas é um fator fundamental na determinação da taxa de sucesso da triagem. A triagem de bibliotecas de produtos naturais tem vantagens especiais para as doenças parasitárias, assim como para outras doenças infecciosas e cancro. Os produtos naturais são também atraentes porque a sua diversidade estrutural é notável e, para as doenças parasitárias, em particular, as plantas medicinais podem ser fontes potenciais de novos farmacóforos. <sup>(22, 53)</sup>

As novas tecnologias, bioquímicas e de imagem, que estão a surgir, estão também a ser cada vez mais aplicadas na metodologia de triagem, mas ainda é necessária a demonstração de sensibilidade semelhante e capacidade de previsão para os ensaios de medição do fenótipo ou motilidade.

A química computacional também está a tornar-se cada vez mais preditiva e pode ajudar no desenho de fármacos, bem como permite a designada “triagem virtual”. <sup>(53)</sup>

De facto, a triagem *in silico* tem sido um método cada vez mais bem-sucedido, mas é mais efetivo se houver informações estruturais sobre o alvo, o que, para muitos alvos de parasitas, infelizmente, não é o caso. <sup>(52)</sup>

Neste âmbito, qualquer composto com atividade biológica interessante (seletividade satisfatória decorrente da baixa toxicidade combinada com atividade terapêutica a baixa dose) pode ser alvo de um estudo posterior mais aprofundado. <sup>(24)</sup>

#### 4) Aquisição/síntese e avaliação de moléculas para desenvolver relações estrutura-atividade (SAR) e identificar fármacos

A geração de dados de concentração-atividade quantitativos auxilia numa melhor compreensão das relações de estrutura-atividade e na otimização da atividade ao nível do recetor. <sup>(53)</sup>

Enquanto novas indicações para um fármaco existente podem surgir a partir de observações astutas durante o tratamento de doentes, a área mais fértil da descoberta de fármacos é a triagem biológica de novas entidades químicas (NCE). As NCE podem ser obtidas através de síntese química, metabolitos secundários desencadeados pela fermentação de microorganismos ou a partir de extratos de plantas ou animais. <sup>(24)</sup>

Na análise de produtos naturais, existem muitas dificuldades porque muitas vezes são quimicamente complexas e fornecem poucas oportunidades para uma rápida investigação da SAR. Assim, a conversão de um produto natural original para um fármaco efetivo, metabolicamente robusto, oralmente biodisponível e seguro pode ser extremamente desafiador, requerendo muito tempo. Outra desvantagem é que muitos produtos naturais são produzidos como mecanismos de defesa biológica, sendo a citotoxicidade um problema comum. Como muitos produtos derivados de plantas são produzidos, tanto em épocas específicas do ciclo de crescimento e em diferentes partes do organismo, isso pode originar também dificuldades na obtenção de material suficiente para o estudo. Apesar destas desvantagens, devido à incrível diversidade de espécies vegetais e da forte dependência de “remédios” à base de plantas em países tropicais / subtropicais com doenças endémicas, a busca por produtos naturais como antiparasitários continua a ser uma estratégia atraente. <sup>(22)</sup>

Outras fontes naturais de NCE incluem as toxinas de cobras, aranhas e os organismos marinhos, produtos metabólicos de bactérias e fungos, bem como antibióticos obtidos a partir de insetos e anfíbios. A fonte mais recente de NCE surgiu a partir das revoluções genómicas, proteómicas, transcriptómicas e metabolómicas. <sup>(24)</sup>

Além de identificar um alvo específico e desenvolver um teste robusto, a compreensão abrangente do metabolismo e da exposição dentro do parasita desejado durante o desenvolvimento também será de valor real para os estudos de SAR futuros entre atividade e inatividade. Como a atividade antiparasitária pode ser influenciada pelas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas da molécula, é importante compreender quais as propriedades que são desejáveis, por exemplo para as moléculas penetrarem a cutícula do parasita.

O metabolismo é uma via importante para a destoxificação em muitos parasitas, podendo refletir vias potenciais para o desenvolvimento de resistência em nemátodes.

Como na saúde humana, determinados ensaios *in vitro* podem ser utilizados no início do processo de desenvolvimento de fármacos para eliminar as moléculas inadequadas antes da sua avaliação em modelos de pequenos animais. <sup>(52)</sup>

### 5) Estratégias de Química medicinal para otimizar os fármacos

A otimização dos fármacos para que tenham as características necessárias, de acordo com o perfil do produto desejado, é o fator limitante no desenvolvimento pré-clínico de medicamentos.

Os compostos são selecionados para uma melhoria da eficácia e das propriedades farmacêuticas, através de estudos com análogos e da química medicinal interativa. Assim, a química medicinal é de grande importância, tanto para a identificação de fármacos apropriados, como para o processo posterior, e mais demorado, de otimização dos fármacos. A estrutura da molécula alvo, se conhecida, pode ser muito útil na direção dos esforços na química medicinal. <sup>(22)</sup>

A duração da ação é uma propriedade essencial dos medicamentos em medicina veterinária, de modo a que as propriedades farmacocinéticas (PK) de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) dos compostos são importantes. <sup>(52)</sup> O processo de otimização, não só das propriedades farmacocinéticas (PK), mas também das propriedades farmacêuticas e farmacodinâmicas (PD), a verificação da ausência de toxicidade dos fármacos, bem como demonstração da sua eficácia contra os organismos alvo, é crucial. <sup>(22)</sup>

Na descoberta de fármacos em medicina veterinária, é importante notar que cada uma das espécies de animais tem um fluxo sanguíneo hepático diferente, podendo a estabilidade microsomal também diferir. Por isso, as concentrações e os tempos de exposição, e as semividas da mesma molécula podem variar entre espécies. As propriedades farmacêuticas das moléculas podem ser avaliadas através da ferramenta PKPD (farmacocinética/farmacodinâmica), que, apesar de valiosa, pode ser complexa, quando se consideram agentes antiparasitários. Isto deve-se ao facto dos parasitas geralmente se alimentarem tanto do próprio hospedeiro (sangue, tecido ou muco) como da sua matéria digestiva, devendo, portanto, as medidas PK centrar-se no compartimento relevante para o parasita a ser controlado.

Um dos benefícios que a química medicinal veterinária tem em relação à humana é a capacidade de realizar estudos PK e PD nas espécies-alvo durante a fase de otimização. Isso permite desafiar suposições feitas na fase de projeto e, em geral, ter um impacto maior, sem a necessidade dos pressupostos PK translacionais que enfrentam os programas de descoberta de saúde humanos. <sup>(52)</sup>

A fase de otimização dos fármacos é, considerada como um exercício de resolução de problemas em que as características de biodisponibilidade, metabólicas e toxicidade entram fortemente em jogo na seleção de um candidato a fármaco forte. É nesta fase que o envolvimento da indústria farmacêutica se torna altamente desejável.

A otimização de fármacos tem sido a mais desconsiderada e subfinanciada parte do processo de descoberta de agentes antiparasitários, durante as duas últimas décadas, mas o advento das PPPs melhorou dramaticamente a situação nos anos recentes por re-interligar a indústria farmacêutica e fornecer financiamento. Esse cenário ilustra como o financiamento público, para um conjunto diverso de projetos de descoberta em estágio inicial, levou a um conjunto

de bons potenciais futuros fármacos que foram selecionados para o desenvolvimento por uma PPP. As PPP têm a capacidade de gerar o desenvolvimento subsequente do composto promissor para um candidato a fármaco, utilizando o seu poder de financiamento e sua capacidade de reunir os conhecimentos necessários, particularmente do setor farmacêutico. (22)

#### **6) Desenvolvimento de ensaios pré-clínicos antes da avaliação clínica**

Quando um composto atinge a fase em que pode ser considerado para os testes em animais, é definido como um candidato a fármaco. Após esta fase, entra nos estudos pré-clínicos e depois clínicos, de um percurso típico de desenvolvimento de medicamentos. (22)

Os estudos de segurança de fármacos/medicamentos para a saúde animal são regulados de forma similar aos usados na saúde humana, com alguns requisitos adicionais para os animais destinados à alimentação. De facto, a segurança alimentar humana requer estudos para apoiar a aprovação de um limite máximo de resíduos, que então condiciona o nível de dosagem máxima e intervalo de segurança. Também é importante ter em conta os potenciais efeitos dos fármacos para cada espécie ou raça específica, considerações de segurança do manipulador e do animal alvo, mutagenicidade/carcinogenicidade, interações medicamentosas e eventos adversos. (52)

#### **6.2.2. Aprovação e regulação dos novos medicamentos**

A descoberta de medicamentos antiparasitários enfrenta problemas consideráveis devido ao aumento dos requisitos regulamentares e crescentes demandas do mercado. Mas com a disponibilidade de novas tecnologias e estratégias que ajudam na identificação e desenvolvimento de moléculas com maior qualidade, a indústria de saúde animal está preparada para esses obstáculos. (53)

Para a aprovação de novos medicamentos para animais, as agências reguladoras exigem primeiro que seja comprovada a eficácia, segurança e qualidade do novo produto proposto. Embora cada agência reguladora tenha um conjunto exclusivo de requisitos que devem ser satisfeitos, comum a todas é a alta qualidade e integridade das informações que são atualmente exigidas e fornecidas. (24) As exigências regulamentares são também essenciais para a definição das propriedades de qualquer novo medicamento, devendo os planos do seu desenvolvimento ser concebidos para satisfazer todos os requisitos regulamentares vigentes nos países em que se pretende comercializar o medicamento.

Os métodos de conceção, condução, análise e comunicação dos estudos, em conjunto com as responsabilidades dos profissionais envolvidos, estão descritos nos códigos de Boas Práticas Clínicas (BPC), Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas de Fabricação (BPF).

As áreas de particular interesse no desenvolvimento de um novo medicamento para animais são as seguintes <sup>(24, 53)</sup>:

### **1) Eficácia**

Os estudos de eficácia são realizados nas espécies-alvo para determinar a taxa de dose efetiva ou intervalo/regime de dosagem para alcançar uma eficácia aceitável para a indicação selecionada. O regime de dosagem pode ser selecionado com base em estudos de farmacocinética, integração das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas ou a partir de um modelo de doença. No entanto, uma série de estudos clínicos confirmatórios (usando o medicamento final proposto) também são realizados, geralmente em conformidade com os princípios das Boas Práticas Clínicas (BPC). <sup>(24)</sup>

### **2) Formulação**

A formulação é a chave para libertar um fármaco de forma eficaz para o local de ação. O que complica este processo em saúde animal é o facto de que, dependendo do utilizador final, a via de administração pode ser oral, tópica ou injetável, sendo que cada uma delas oferece diferentes desafios no que diz respeito à formulação. A análise e modelagem PKPD estão a mostrar serem ferramentas muito poderosas no desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Esta análise PKPD ajuda a determinar a relação entre as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um fármaco e a resposta fisiológica a este, e a modelagem PKPD gera melhores estimativas da ação e regime de dosagem ótimo do medicamento relativamente aos estudos mais tradicionais. <sup>(53)</sup>

### **3) Segurança no animal alvo**

A segurança é um componente vital no fornecimento de um novo medicamento antiparasitário. Os agentes desenvolvedores de medicamentos antiparasitários têm um desafio único no fornecimento de medicamentos seguros, pois o seu objetivo é descobrir compostos “tóxicos”. Idealmente, começar com um alvo do fármaco que é específico para o parasita ajuda na identificação de moléculas mais seguras. Além da necessidade de terem que apresentar um índice terapêutico aceitável, a avaliação da segurança dos medicamentos veterinários requer uma investigação das reações adversas, efeitos específicos nas espécies/raças, mutagenicidade/carcinogenicidade, interações medicamentosas, segurança alimentar humana (para animais de exploração) e segurança do manipulador. <sup>(24, 53)</sup>

Os estudos de dose elevada e de uso prolongado são geralmente realizados para definir e confirmar a margem de segurança do novo produto. Os estudos devem, normalmente, estar em conformidade com os requisitos das Boas Práticas de Laboratório (BPL). Estudos especiais em recém-nascidos, animais reprodutores (machos e fêmeas), fêmeas grávidas e outros grupos potencialmente de risco também podem ser feitos se for previsto e necessário o uso do medicamento nestes grupos. <sup>(24)</sup>

#### 4) Caracterização química

Cada NCE requer uma caracterização completa e única, incluindo análise e descrição das suas propriedades estruturais e analíticas, perfil de impurezas e estabilidade. Depois do desenvolvimento da formulação do novo medicamento estar concluída, há ainda um grande obstáculo para superar no que diz respeito à estabilidade e prazo de validade do produto. A estabilidade do medicamento pode ser avaliada usando protocolos de estabilidade de medicamentos acelerada, sendo a estabilidade à luz ultravioleta também relevante e facilmente medida.

Adicionalmente, o polimorfismo é a capacidade de um composto existir em mais do que uma forma ou estrutura cristalina, podendo condicionar fortemente um programa de desenvolvimento de medicamentos, se o polimorfo mais estável não é identificado precocemente. Como diferentes polimorfos, muitas vezes têm diferentes solubilidades e qualidades de compressão, a eficácia da formulação final pode ser afetada. <sup>(24, 53)</sup>

#### 5) Processo de fabrico

Os novos medicamentos para animais devem geralmente atender aos requisitos dos códigos da GMP, para que a qualidade, potência e pureza possam ser asseguradas. A estabilidade do produto acabado e prazo de validade devem ser investigadas e as condições de armazenamento definidas. <sup>(24)</sup>

#### 6) Segurança humana

A composição do “pacote” de segurança humana é determinada, em parte, pelo grau de exposição humana razoavelmente esperada ao novo produto, durante o fabrico, transporte, distribuição e utilização. As restrições ao nível da segurança de um novo medicamento veterinário em humanos, destinado exclusivamente para animais de companhia, são menos abrangentes do que para animais de exploração, onde o potencial de exposição humana aos resíduos nos produtos animais é uma consideração importante. De facto, a segurança alimentar humana pode ter um impacto significativo sobre o intervalo de segurança de um medicamento, o que pode torná-lo inaceitável no mercado. O intervalo de segurança é definido como o período de tempo mínimo entre a última administração do produto ao animal e a obtenção de alimentos provenientes desse animal, de modo a garantir que a concentração de resíduos no animal não ponha em risco a saúde do consumidor. <sup>(57)</sup>

Geralmente, os estudos de toxicidade (conduzidos de acordo com as diretrizes GLP) em espécies de animais de laboratório abordam a toxicocinética, toxicidade aguda da substância ativa e do medicamento (letalidade (DL<sub>50</sub>) ou menor dose tóxica, irritação da pele e ocular, sensibilização cutânea e corrosividade), estudos de dose repetida (curto prazo de 7-28 dias, médio prazo até 90 dias e longo prazo de 18-24 meses), toxicidade reprodutiva (teratogenicidade, fertilidade, toxicidade perinatal) e genotoxicidade. Os estudos especiais e de carcinogenicidade (por exemplo, toxicidade específica de órgãos, neurotoxicidade,

imunotoxicidade, toxicidade dos metabolitos e impurezas ou toxicidade de misturas) podem ser necessários, dependendo do caso. <sup>(24, 53)</sup>

### 7) Impacto ambiental e toxicidade

A probabilidade de existirem efeitos ambientais adversos decorrentes da exposição acidental direta ao fármaco ou exposição indireta através da sua excreção ou de metabolitos pelos animais tratados pode também ter de ser abordada.

Para isso, estudos apropriados podem ser considerados, envolvendo uma compreensão das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, bem como uma descrição quantitativa de produtos de excreção, combinada com estudos de impacto ambiental e toxicidade para uma variedade de organismos ambientais (normalmente invertebrados aquáticos, peixes, plantas terrestres e minhocas). <sup>(24,53)</sup>

### 8) Saúde e segurança ocupacional

Com base no processo de fabrico e no perfil de toxicidade do medicamento desenvolvido e na sua formulação, medidas especiais podem ter de ser instituídas para minimizar a exposição ocupacional. Outras possíveis fontes de exposição ocupacional podem ocorrer durante o armazenamento e transporte do produto acabado. Mais uma vez, dependendo do grau e consequências da exposição provável, salvaguardas (por exemplo, vestuário de proteção ou embalagem especial) podem precisar de ser implementadas. <sup>(24)</sup>

Este tipo de estudos é efetuado primeiramente tendo em vista a obtenção do registo do medicamento, embora vários possam ser igualmente conduzidos posteriormente, para comparar a sua eficácia e segurança com outros produtos do mercado. Mediante o resultado destes estudos, o laboratório responsável deve emitir na embalagem e/ou no folheto informativo do medicamento, todas as instruções e advertências necessárias, notificando-se todas as reações adversas reportadas. Periodicamente devem fazer-se revisões a esses dados, através de novos estudos, para que, se necessário, se adicionarem novas informações ou até mesmo recorrer à retirada do medicamento do mercado. Devido a estes procedimentos, os resumos das características dos medicamentos (RCM) devem ser uma das fontes mais objetivas e atualizadas de informação sobre medicamentos. <sup>(16)</sup>

#### 6.2.2.1. Ensaios clínicos de medicamentos veterinários

Como já referido, antes da realização dos ensaios clínicos são efetuados os ensaios pré-clínicos. Estes ensaios realizam avaliações farmacológicas (PD e PK dos novos fármacos e estudos de desenvolvimento de resistências), bem como da sua tolerância nas espécies alvo. Depois de finalizados estes testes, iniciam-se os ensaios clínicos. <sup>(14)</sup>

Os ensaios clínicos de medicamentos veterinários podem ser definidos como “todo o estudo sistemático com medicamentos veterinários a realizar em animais para experiências, saudáveis ou doentes, com o objetivo de investigar ou verificar os efeitos e ou identificar

qualquer efeito secundário dos medicamentos veterinários e/ou estudar a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção a fim de determinar a sua eficácia e segurança”.

Na realização destes ensaios é necessário definir previamente um procedimento a adotar na sua organização, condução, recolha de informação e documentação, para obter a sua validação, bem como para promover a sua qualidade ética, científica e técnica. <sup>(58)</sup> A sua condução em animais depende da autorização pelo diretor geral de Alimentação e Veterinária. <sup>(3)</sup>

Os objetivos gerais dos ensaios clínicos são <sup>(14)</sup>:

- Demonstrar ou confirmar o efeito do medicamento veterinário após a administração da dose recomendada e pela via de administração proposta;
- Especificar as suas ações terapêuticas e contraindicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, definir o modo de utilização, bem como quaisquer eventuais reações adversas.

Os princípios gerais dos ensaios clínicos são:

- A realização de todos os ensaios clínicos com medicamentos veterinários experimentais deve observar as boas práticas clínicas e respeitar a integridade física dos animais envolvidos, bem como do pessoal ou agentes manipuladores e do meio ambiente. Os ensaios em que se presume existir risco para o pessoal envolvido devem ser acompanhados por um médico.
- Para além de outros métodos alternativos à experimentação animal, os ensaios clínicos podem ser realizados em animais sãos quando não existam riscos previsíveis para a sua integridade física. Os ensaios com animais selvagens são realizados quando os objetivos da experiência em causa não possam ser satisfeitos com outros animais.
- O bem-estar dos animais deve ser sempre assegurado em qualquer ensaio clínico, prevalecendo sobre os interesses da ciência e da comunidade científica, competindo ao investigador esta tarefa.
- Após a realização do ensaio, os animais devem ser abatidos por métodos humanitários ou, devem receber os cuidados adequados ao seu estado de saúde e ser mantidos em ambiente adequado, sob vigilância de um médico veterinário, no caso de ser necessário conservá-los vivos.
- Os ensaios clínicos só podem ser efetuados por técnicos com qualificação científica adequada, com experiência em investigação, em especial na área do ensaio clínico proposto, com acompanhamento de um médico veterinário, em instalações que reúnam condições materiais e humanas suscetíveis de garantir o bem-estar animal, o rigor e a qualidade científica exigidos.
- Os ensaios em que sejam utilizados medicamentos veterinários experimentais que, pela sua natureza ou pelas características da doença, possam originar risco grave para a vida ou saúde do animal devem ser realizados em instalações que disponham de

condições técnicas, materiais e humanas adequadas ao controlo permanente do ensaio e à realização das intervenções que vierem a revelar-se necessárias. <sup>(3)</sup>

Todos os dados experimentais devem ser confirmados por dados obtidos em condições normais de campo. Os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados), exceto quando não se justifique. Os resultados obtidos respeitantes à eficácia devem ser comparados com os resultados nas espécies alvo tratadas com um medicamento veterinário já autorizado para as mesmas indicações e espécies, ou com um placebo, ou com resultados constatados nas espécies alvo que não receberam tratamento. Devem também especificar-se todos os resultados obtidos, quer favoráveis ou desfavoráveis, possíveis efeitos do medicamento no meio ambiente, bem como dos seus resíduos nos animais destinados a consumo humano. A venda ou consumo de géneros alimentícios provenientes de animais utilizados em ensaios clínicos é proibida, salvo justificação do contrário pelo diretor geral de Alimentação e Veterinária. <sup>(3, 14, 58)</sup>

### **Fases dos ensaios clínicos**

Os ensaios clínicos compreendem quatro fases distintas:

#### **Ensaio de Fase I**

Nesta fase é avaliada a segurança do novo tratamento, como o medicamento experimental se comporta no corpo do animal, descobrir a melhor maneira de administrar o novo tratamento (por exemplo, oral, tópico ou injetável), com que frequência e em que dose. Um ensaio de fase I geralmente realiza-se num pequeno número de animais saudáveis e se o tratamento for bem tolerado, passa para a Fase II, mas pode ser interrompido, se provoca efeitos colaterais significativos. No caso de apenas um de muitos animais experimentar efeitos secundários, o animal é removido do ensaio enquanto os outros continuam. <sup>(59)</sup>

#### **Ensaio de Fase II**

Num ensaio de fase II continua-se a testar a segurança do tratamento e também começa-se a avaliar como o novo tratamento funciona para o problema específico. Se continua a ser bem tolerado pelos animais e mostra indícios promissores de que está a tratar com sucesso o problema, em seguida, passa para a Fase III. <sup>(59)</sup>

#### **Ensaio de Fase III**

Um ensaio de Fase III é projetado para continuar a monitorizar a segurança do tratamento, bem como para testar o quão melhor o novo tratamento funciona em comparação com um tratamento padrão existente. Os estudos de fase III tipicamente são realizados num grande número de animais, randomizados ao acaso em dois grupos - o primeiro grupo é tratado com a nova terapia experimental e o segundo grupo é tratado com o que é considerado o tratamento padrão para o problema em questão. Um estudo controlado randomizado é

considerado o método mais confiável e imparcial para determinar qual a terapia que funciona melhor. O objetivo da randomização é produzir grupos comparáveis em termos de características gerais dos participantes, tais como idade ou sexo, e outros fatores-chave que possam afetar o curso provável do problema. Deste modo, os dois grupos são tão semelhantes quanto o possível no início do estudo, e se um grupo tem um resultado melhor do que o outro, os investigadores podem concluir com alguma confiança de que o melhor resultado foi devido ao tratamento em vez da idade ou sexo dos participantes. Se o novo medicamento mostrar uma atividade terapêutica, idêntica ou superior ao medicamento padrão, ou outro benefício adicional, este é aprovado e comercializado. <sup>(59)</sup>

#### **Ensaio de Fase IV / Farmacovigilância / pós-comercialização**

Durante o desenvolvimento de novos medicamentos veterinários, apenas um relativamente pequeno número de animais tratados (em geral, menos do que 2000) são monitorizados de perto. Consequentemente, manifestações incomuns ou raras de toxicidade podem não ser encontradas antes da sua colocação no mercado. Só depois de comercializado, quando um grande número de animais recebe o tratamento é que há uma oportunidade de obter essas informações. Com base na vigilância pós-comercialização, muitos grupos de alto risco podem ser identificados e, consequentemente, detalhes do rótulo do produto serem alterados, sendo portanto este processo de grande importância para garantir um uso seguro de medicamentos e outros produtos. Por vezes quando a toxicidade apresentada é muito grande, é mesmo necessário recorrer à retirada do produto do mercado, devendo ter sempre em atenção o balanço entre os riscos e benefícios. <sup>(24)</sup>

Em Portugal, a vigilância pós-comercialização dos medicamentos veterinários é feita através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, sendo a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) a entidade responsável pela coordenação e aplicação do Sistema. <sup>(3)</sup>

#### **6.2.2.2. Entidades reguladoras**

A avaliação pelas entidades reguladoras de um novo medicamento veterinário é uma atividade multidisciplinar, envolvendo químicos, toxicologistas, cientistas ambientais, veterinários clinicamente treinados, epidemiologistas, entre outros. <sup>(24)</sup>

As entidades reguladoras responsáveis pela análise e aprovação de um novo medicamento são a European Medicine's Agency (EMA), a nível europeu, a Food and Drug Administration (FDA), a nível norte-americano, e ainda algumas associações científicas como a World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP). Em Portugal, a entidade que regula e controla os medicamentos humanos é o Infarmed, sendo que em relação aos medicamentos e produtos veterinários é a DGAV. <sup>(3)</sup> A Environmental Protection Agency (EPA) é a entidade responsável pela análise do impacto ambiental da nova molécula, incluindo os efeitos fitotóxicos e os efeitos ao nível da vida aquática. Esta agência também avalia os efeitos que potencialmente podem surgir a quem vai manipular o medicamento, mencionando as medidas de segurança que devem ser tomadas. <sup>(16)</sup>

A avaliação de um medicamento pode demorar 1 a 2 anos ou mais, dependendo da novidade do produto e da integralidade ou complexidade dos dados avaliados. <sup>(24)</sup>

Um outro problema que pode também prolongar o tempo de avaliação do novo medicamento é a multiplicidade de diferentes e por vezes conflituosas exigências das entidades reguladoras em diferentes regiões do mundo, tornando ainda mais difícil e caro o processo de introdução de um medicamento no mercado. <sup>(52)</sup>

## 7. Novos fármacos antiparasitários

Os parasitas infetam animais e humanos, sendo responsáveis por várias doenças que originam prejuízos tanto ao nível da saúde e bem-estar, como económicos. Os ciclos de vida dos parasitas e as práticas agrícolas tornam os animais de exploração um alvo fácil para muitas espécies de nemátodes. Esta situação, aliada ao estilo de vida moderno de proximidade dos seres humanos com animais de companhia, levou, como consequência, ao facto dos medicamentos anti-helmínticos representarem a maior parte da indústria farmacêutica animal, tanto em volume, como em valor.

O tratamento e prevenção do parasitismo em animais de companhia e de exploração foi melhorado pela descoberta de novos produtos eficazes ao longo dos últimos 30 anos. A maioria dos medicamentos antiparasitários, agora comercializados, são seguros, baratos e eficazes contra um amplo espectro de parasitas. No entanto, o controle tem sido ameaçado pelo aparecimento de parasitas resistentes aos medicamentos, sendo esta a principal motivação para o desenvolvimento de novos compostos. <sup>(35, 48, 52)</sup>

Para o controle de nemátodes resistentes a fármacos, é essencial que o anti-helmíntico possua um novo modo de ação. Recentemente, novas classes de anti-helmínticos foram introduzidas no mercado, O emodepside (Profender<sup>®</sup>, em combinação com o praziquantel), O monepantel (Zolvix<sup>®</sup>) e o derquantel (Startect<sup>®</sup>, em combinação com a LM, abamectina). <sup>(35)</sup>

### a) Emodepside

O Emodepside (Figura 5) é um antiparasitário que pertence à classe dos ciclo-octadepsipéptidos e está atualmente disponível apenas num produto em combinação com o praziquantel. <sup>(24)</sup>



emodepside é usado apenas em cães e gatos, onde a resistência dos nemátodes não é tão evidente em comparação com os animais de exploração. <sup>(35)</sup>

### b) Monepantel

O monepantel (figura 6) pertence à classe DAA (derivados amino-acetonitrilo). A principal característica química deste composto sintético é a atividade específica do enantiômero. <sup>(35, 52, 60)</sup>

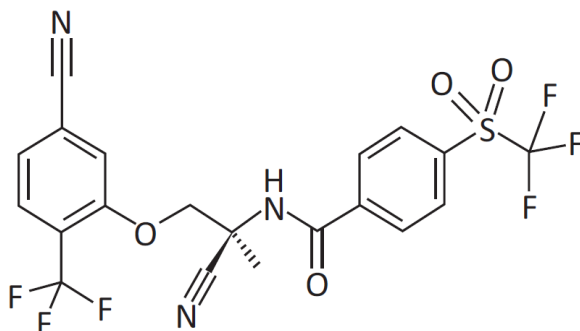


Figura 6 - Estrutura química do Monepantel. (adaptado de Epe *et al.* 2013) <sup>(35)</sup>

### Mecanismo de ação

O monepantel atua na subunidade MPTL-1 do recetor de acetilcolina nicotínico específico dos nemátodes como um modulador alostérico positivo. Quando o monepantel se liga ao recetor, este é forçado a abrir com o estímulo mas não pode fechar-se de novo, resultando assim um fluxo descontrolado constante de iões e, finalmente, numa despolarização das células do músculo, conduzindo à paralisia dos nemátodes. O recetor MPTL-1 é, até agora, considerado específico de nemátodes, o que explica o elevado perfil de segurança do Zolvix<sup>®</sup> e a eficácia contra os nemátodes resistentes a outras classes de anti-helmínticos. <sup>(35, 52, 60)</sup>

### Aplicação (Ovinos)

O monepantel é ativo contra os estágios adultos e imaturos de todos os principais nemátodes gastrointestinais (GI), tais como: *H. contortus*, *T. circumcincta*, *T. trifurcata*, *Trichostrongylus spp.*, *Nematodirus spp.*, *Cooperia spp.*, *O. venulosum* e *C. ovina*. O monepantel é eficaz contra os estágios hipobióticos. No entanto, não está disponível para animais de companhia ou cavalos. Tem sido também publicado que o monepantel é eficaz contra nemátodes GI em bovinos, mas ainda não está comercialmente disponível com esta indicação. <sup>(35)</sup>

### Tolerabilidade e segurança

Devido à atividade num alvo específico dos nemátodes, o monepantel tem um perfil de segurança favorável. <sup>(35)</sup>

### Resistência

Como tem um novo modo de ação, ainda não há relatos de resistência ao monepantel nas espécies alvo. <sup>(35)</sup>

### c) Derquantel

O derquantel (2-desoxi-paraherquamida) pertence à classe espiroindol e é um composto semissintético derivado da paraherquamida, um produto da fermentação do *Penicillium simplicissimum* seguido de redução química. O derquantel (figura 7), em combinação com a abamectina (Startect<sup>®</sup>), está atualmente disponível apenas na Nova Zelândia e no Reino Unido para uso em ovinos. <sup>(35, 52)</sup>

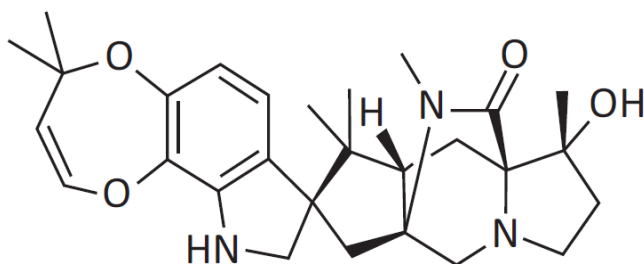


Figura 7 - Estrutura química do Derquantel. (adaptado de Epe *et al.* 2013) <sup>(35)</sup>

### Mecanismo de ação

O derquantel interfere com os recetores de acetilcolina nicotínicos subtipo B, atuando como um antagonista, através da inibição dos canais 45 pS, conduzindo a uma paralisia flácida dos nemátodes. <sup>(35, 52)</sup>

### Aplicação (Ovinos)

A combinação do derquantel com a abamectina é ativa contra as fases adultas e imaturas de todos os principais nemátodes GI, tais como: *H. contortus*, *T. circumcincta*, *T. trifurcata*, *Trichostrongylus spp.*, *Nematodirus spp.*, *Cooperia spp.*, *O. venulosum* e *C. ovina*. O derquantel em combinação com a abamectina é eficaz contra os estágios hipobióticos. Este fármaco também não está ainda disponível para animais de companhia ou cavalos. <sup>(35)</sup>

### Tolerabilidade e segurança

O derquantel é bem tolerado em cães, mas é extremamente tóxico em cavalos. O composto relacionado, a paraherquamida, mostrou também ser tóxico para os cães, mesmo em doses baixas. Além disso, não existe no mercado um produto para cães que contenha abamectina, o que exigiria um desenvolvimento completo do registo, geralmente dispendioso e demorado. <sup>(35)</sup>

### Resistência

Apesar de ter um novo modo de ação, o espectro do derquantel é limitado. Quando utilizado,

em combinação com a abamectina, pode ocorrer falha no tratamento se for usado contra nemátodes resistentes à LM, não afetados pelo derquantel. Consequentemente, o Startect® não é eficaz contra os estágios larvais de *H. contortus* resistentes à LM. <sup>(35)</sup>

## 8. Outras estratégias em desenvolvimento para controlar os parasitas

A principal forma de controlo das parasitoses gastrointestinais nos últimos 30 anos, como já referido, tem sido através do uso de fármacos anti-helmínticos, constituídos por moléculas pertencentes aos grupos de Benzimidazóis, LM, Imidatiazóis/Tetrahidopirimidinas e Praziquantel. Contudo, como já referido, o seu uso indiscriminado originou, um pouco por todo o mundo, resistências parasitárias a estes fármacos, bem como mudanças nas populações de parasitas mais prevalentes nas pastagens, dificultando o controlo parasitário. <sup>(9)</sup>

Apesar da descoberta de novos fármacos anti-helmínticos com novos mecanismos de ação, melhoramento das suas formulações e uso de combinações de fármacos serem essenciais para contornar as resistências, atualmente os cientistas estão também a focar os seus esforços no desenvolvimento de outros métodos para combater os parasitas. De facto, os sistemas de controle de parasitas helmintes não devem, portanto, ser baseados exclusivamente no uso de fármacos, sendo necessário desenvolver e empregar novas estratégias, mais complexas e sustentáveis, tais como o melhoramento da nutrição e genética dos animais, manejo das pastagens, utilização de anti-helmínticos biológicos (fungos) e botânicos (plantas) e vacinas antiparasitárias. A maioria destas novas estratégias reduz a dependência de produtos químicos e são mais “amigas” do ambiente. <sup>(19, 21)</sup>

- **Combinação de fármacos**

O desenvolvimento de novos fármacos antiparasitários é, como já referido, um processo difícil e demorado. Devido a esse facto, as empresas farmacêuticas têm apostado no desenvolvimento de novos medicamentos antiparasitários através da combinação de dois ou mais fármacos, de diferentes classes químicas, num único produto de uso final. A administração de combinações adequadas de fármacos, em comparação com o fármaco individual, pode induzir um efeito sinérgico, resultando num aumento da eficácia do tratamento, bem como uma toxicidade reduzida, regimes de tratamento mais curtos, retarda o desenvolvimento de resistências e aumenta a adesão ao tratamento. <sup>(19, 21, 22, 52)</sup>

Nos últimos anos, vários dos novos medicamentos antiparasitários que entraram no mercado são, de facto, produtos combinados. Esta nova tendência para ampliar o espectro dos fármacos atuais, pela sua combinação com fármacos antigos ou mais recentes, é provável que continue, tanto para combater as resistências atuais, como para retardar o aparecimento de resistências no futuro. <sup>(19, 52)</sup>

Neste contexto, diversos estudos têm mostrado que a utilização de combinações de fármacos fornece um controle de nemátodes mais sustentável do que o seu uso separado, sequencial ou em rotação, ocorrendo também, embora em menor grau, mesmo na presença de resistência cruzada nas duas classes de anti-helmínticos ou níveis moderados de resistência pré-existente numa das classes. <sup>(19)</sup> Um desses novos produtos de combinação, e que já foi referido atrás, é constituído pelo derquantel com a abamectina, comercializado como Startect<sup>®</sup>. Outros exemplos de combinações que mostraram ser sinérgicas são o mebendazol com o levamisol contra o *H. contortus* em ovelhas, o febantel com pirantel contra o *Ancylostoma caninum* em cães, e o febendazol com pirantel contra *Toxocara canis*. <sup>(19, 52)</sup>

Atualmente, os cientistas também estão a começar a considerar o uso de combinações de fármacos antiparasitários com um reversor de resistência. Um reversor de resistência é um composto que altera as propriedades da célula para torná-la sensível a um determinado medicamento para o qual desenvolveu resistência. Esta nova abordagem tem mostrado ser promissora num futuro próximo. <sup>(52, 61)</sup>

- **Estratégias alternativas**

1. **Melhoramento genético dos animais**

O comportamento de pastoreio, bem como as condições ambientais provocam variações fenotípicas e genotípicas nos animais, que vão adquirir diferentes resiliências (forma como os animais toleram a infeção parasitária) e resistências (forma como os animais implementam uma resposta imunitária contra os parasitas). O melhoramento genético dos animais tem como principal objetivo aumentar a resposta do hospedeiro contra as infeções parasitárias, através da seleção genética ou cruzamento de animais mais resistentes com animais mais suscetíveis. <sup>(9, 19, 21)</sup>

Os benefícios que se esperam desta seleção são:

- O desenvolvimento mais tardio das formas parasitárias no hospedeiro;
- A diminuição da carga parasitária e da excreção de ovos.

A seleção genética pode ser uma ferramenta importante no futuro, por ser barata, permanente e não exigir outros recursos ou custos adicionais. <sup>(9)</sup>

2. **Nutrição dos animais**

Os parasitas ao competirem com o hospedeiro pelos nutrientes vão originar importantes perdas de peso e produtividade, bem como uma diminuição das suas respostas imunes. <sup>(21)</sup>

Neste contexto, a imunidade contra os parasitas está intimamente relacionada com a reposição de proteínas. Além destas proteínas, outros nutrientes também são importantes na diminuição das infeções parasitárias. Por exemplo, a suplementação com fósforo tem mostrado impedir o estabelecimento dos parasitas nos hospedeiros; a deficiência de cobalto tem sido associada com uma imunidade reduzida contra nemátodes gastrointestinais; valores de cobre adequados são importantes para o desenvolvimento da imunidade; e a adição de

molibdênio também pode diminuir a carga parasitária. <sup>(9, 19)</sup> Um trabalho promissor sugeriu também que o tratamento de animais com fios de óxido de cobre, por via oral, reduz a carga parasitária por *H. contortus*. No entanto, a toxicose pelo cobre é um problema relacionado com este tratamento. <sup>(62)</sup>

Assim, uma correta alimentação e suplementação dos animais mais suscetíveis à infecção, tais como jovens e fêmeas em lactação, pode ser uma mais valia no controle dos parasitas, ao estimular a imunidade e diminuir a carga e propagação dos parasitas nos hospedeiros. <sup>(9, 19)</sup>

### 3. Maneio das pastagens

O manejo correto da pastagem é uma estratégia importante no controle de parasitas e integra um conjunto de princípios higiénicos, aplicados de acordo com a epidemiologia local, época do ano e condições climáticas, e com as características de cada exploração. O objetivo do manejo é fornecer um pasto seguro para a pastagem, existindo várias estratégias para o fazer. Por exemplo, o manejo pode ser realizado através da redução do tempo diário de pastagem e da divisão da pastagem em lotes menores para permitir períodos mais longos entre cada zona de pastagem. <sup>(9)</sup> Estas estratégias podem ajudar a controlar e reduzir a exposição dos animais aos nemátodes gastrointestinais (NGI). Outras estratégias de manejo consistem no pastoreio conjunto de novilhas com vacas secas ou vacas em produção, no pastoreio alternado de vacas adultas e vitelos, e no pastoreio misto. O pastoreio misto consiste na pastagem, em simultâneo ou alternadamente, de diferentes espécies de ruminantes, assentando no princípio de que a maioria dos NGI possui uma certa especificidade para o hospedeiro e que cada espécie ajuda a reduzir a infectividade da pastagem para os hospedeiros naturais. <sup>(9, 19)</sup> A redução da carga animal constitui outra forma de diminuir o risco parasitário, não sendo, no entanto, linear a relação entre a densidade animal e a carga parasitária.

A aplicação de estratégias de desinfeção, química, física ou biológica, nas pastagens também pode ser uma estratégia para o controle dos parasitas. As pastagens altamente contaminadas podem, por exemplo ser lavradas e replantadas. De facto, a remoção de fezes das pastagens remove a maioria das fontes de reinfeção, incluindo parasitas resistentes. <sup>(9, 19, 21)</sup> Adicionalmente, a ação física do sol e da radiação UV também têm um efeito importante na descontaminação da pastagem.

O corte da pastagem pode aumentar a exposição dos animais a larvas e ovos no solo, sendo a probabilidade de infecção menor à medida que a distância da pastagem ao solo aumenta.

Todas estas estratégias de manejo, implementadas de maneira correta, são portanto importantes no controle da infecção por parasitas. <sup>(9, 19)</sup>

### 4. Anti-helmínticos biológicos (controle biológico)

O controle biológico é uma estratégia promissora na profilaxia das helmintíases gastrointestinais parasitárias. Este método consiste na utilização de antagonistas naturais dos parasitas, como os fungos nematófagos, para diminuir essa população de parasitas. Os fungos

nematófitos ou fungos destruidores de nemátodes podem ser considerados, portanto, como anti-helmínticos biológicos. Este tipo de anti-helmínticos não atua sobre os estádios internos dos parasitas, atuando apenas sobre os hospedeiros intermediários e estádios larvais de vida livre dos parasitas, diminuindo, deste modo, a fonte de infecção para os hospedeiros finais, e causando menos efeitos negativos no ambiente em comparação com os anti-helmínticos químicos.

Os fungos nematófitos ocorrem nos solos de todo o mundo, podendo ser divididos em três grupos, os fungos predadores de nemátodes, os fungos endoparasitas e os fungos oportunistas. Os fungos predadores de nemátodes produzem “armadilhas” em forma de anéis constritores e não constritores, hifas e redes tridimensionais adesivas ao longo do micélio. O aprisionamento do nemátode à armadilha é seguido pela penetração das hifas na cutícula deste. Dentro do parasita, ocorre depois o crescimento das hifas e digestão dos seus conteúdos internos. Os fungos endoparasitas infetam os nemátodes através de esporos, que depois de ingeridos desenvolvem hifas responsáveis pela absorção do conteúdo interno do nemátode. Os fungos oportunistas colonizam o conteúdo do ovo dos parasitas, ou ainda a larva em desenvolvimento no seu interior. Eles penetram a casca do ovo dos parasitas, através dos pequenos poros existentes na camada vitelínica, alterando a permeabilidade da casca e expandindo o seu volume. A hifa, ao aumentar de tamanho, passa pela camada vitelínica e atravessa a camada adjacente quitínica e lipídica. Como consequência, a camada vitelínica fica dividida, a camada de quitina vacuolizada e a camada de lipídios dispersa. As hifas endógenas depois emergem do ovo e produzem conidióforos, funcionando como fonte de conídios.

Os fungos nematófitos selecionados para a administração em animais devem possuir especificidade de ação, alta capacidade reprodutiva e suportar as condições ambientais no local em que o controle é realizado. Antes da seleção é, portanto, necessário determinar que espécies fúngicas são capazes de sobreviver à passagem pelo trato gastrointestinal dos animais, germinar nas fezes e capturar as larvas infetantes. Os fungos dos géneros *Arthrobotrys*, *Duddingtonia* e *Monacrosporium* têm demonstrado, em vários estudos, serem eficazes no controle de parasitas de bovinos, ovinos, equinos e suínos. <sup>(9,19, 23)</sup>

Dos vários fungos, o *Duddingtonia flagrans* é o que apresenta o maior potencial para a sobrevivência no trato gastrointestinal de ruminantes. Este composto é administrado incorporando os seus esporos nos alimentos. Após a sua passagem através do trato gastrointestinal, os esporos são eliminados e germinam nas fezes, formando uma armadilha com hifas aneladas para capturar as larvas. Uma desvantagem destes compostos é que devem ser administrados diariamente, tornando-se um método caro e demorado.

O controle biológico de nemátodes é, no entanto, uma estratégia muito promissora para o futuro, devendo ainda ser desenvolvido e refinado um sistema de entrega ideal. <sup>(9, 19)</sup>

## 5. Anti-helmínticos botânicos

Desde os tempos antigos, as plantas medicinais são utilizadas para o tratamento de infecções parasitárias em humanos e animais. De facto, o reino vegetal é conhecido por proporcionar

uma fonte rica de anti-helmínticos, antibacterianos e inseticidas botânicos. As plantas medicinais que mais comumente, apresentam um efeito anti-helmíntico são, por exemplo, *Allium sativum*, *Nigella sativa*, *Artemisia spp.*, *Balanites aegyptiaca*, *Acacia spp.*, Cucurbita (sementes de abóbora), *Commiphora molmol* (mirra), *Calendula micrantha officinalis*, *Peganum harmala* e Tumeric (que tem curcumina).<sup>(19)</sup>

Além destas, várias plantas taníferas, presentes nas pastagens, também têm sido investigadas devido aos seus efeitos potenciais contra as larvas dos parasitas e contra parasitas já estabelecidos. Os efeitos benéficos das plantas taníferas contra os parasitas internos podem ser devidos aos seguintes fatores:

- As plantas taníferas aumentam a absorção das proteínas digeríveis pelos animais. Isto ocorre, porque os taninos formam complexos não-biodegradáveis com as proteínas da dieta no rúmen, que, depois, ao se dissociarem no pH baixo no abomaso, libertam mais proteínas para o metabolismo no intestino delgado dos ruminantes. A maior disponibilidade de proteínas melhora indiretamente a resistência e resiliência dos hospedeiros a infecções por nemátodes, bem como diminui a necessidade da pastagem devido ao seu efeito nutracêutico, havendo, assim, menor ingestão de larvas e menos efeitos gravesos.
- Os taninos apresentam um efeito anti-helmíntico direto sobre as populações de parasitas residentes em animais;
- Os taninos e/ou os seus metabolitos nas fezes também têm um efeito direto sobre a viabilidade dos estádios de vida livre dos parasitas (reduzem a fecundidade e desenvolvimento de ovos para estádios larvais infetantes).

Estas plantas podem ser um futuro promissor para o controle dos parasitas nos animais, especialmente para os que tinham mostrado previamente resistência aos fármacos sintéticos.  
(9, 19)

## 6. Vacinas antiparasitárias

Como consequência da crescente resistência aos fármacos, à presença de resíduos destes na cadeia alimentar e da falta de novas moléculas com atividade, nos últimos anos esforços estão também a ser direcionados para o desenvolvimento de vacinas antiparasitárias funcionais.<sup>(19, 48)</sup>

Esta estratégia tem sido possível devido ao avanço das novas tecnologias, que permitiram a descoberta de genes e identificação, caracterização e produção de antigénios específicos dos parasitas. Desta forma, recentemente, foi desenvolvida uma vacina promissora para parasitas de pequenos ruminantes, especificamente contra o *H. contortus*, sendo baseada num antigénio “escondido no intestino”.<sup>(63)</sup> Este antigénio é derivado do intestino do parasita e, quando administrado ao animal, este produz anticorpos. Quando o parasitaingere sangue do hospedeiro durante a sua alimentação, também ingere estes anticorpos, que então atacam as células do intestino do parasita e interrompem a sua capacidade para processar os nutrientes necessários para manter o seu crescimento e integridade, destruindo-o. A desvantagem desta vacina é que é necessário um certo número de vacinas para manter suficientemente elevado

o título de anticorpos ideal para combater a infecção, tornando-se um processo muito caro. Outra desvantagem é que é necessário um grande número de parasitas inteiros para extrair quantidades limitadas de antigénios. O desenvolvimento de vacinas para outros parasitas, que não se alimentam de sangue, tem-se focado no uso de antigénios encontrados nos produtos de secreção e excreção destes parasitas. Estes antigénios quando em contato com o hospedeiro, vão então estimular a produção contínua de anticorpos. <sup>(19)</sup>

Nos últimos anos, o avanço das novas tecnologias foi um passo muito importante para desenvolvimento de vacinas antiparasitárias, mas algumas barreiras ainda precisam ser ultrapassadas, tais como, a produção em larga escala de antigénios promissores, bem como a sua apresentação ao hospedeiro através de sistemas apropriados. Apesar destes problemas, as vacinas antiparasitárias continuam a ser uma estratégia promissora para combate aos parasitas. <sup>(9, 64)</sup>

## 9. Conclusão

As infeções causadas por parasitas são responsáveis por algumas das doenças mais prevalentes e devastadoras que acometem tanto os humanos, como os animais de companhia e de exploração. Dentro dos parasitas, os helmintas têm-se destacado pois constituem um importante problema de saúde para os seres humanos e animais, bem como para a economia de muitas explorações pecuárias, em muitas partes do mundo. <sup>(19, 20)</sup> Os problemas clínicos e económicos das infeções por helmintas, em animais de companhia e de exploração, começaram a ser resolvidos com a disponibilidade de fármacos anti-helmínticos, tais como as LM, os Benzimidazóis, o Pirantel e o Praziquantel. Neste âmbito, a relevância das infeções por helmintas é também demonstrada pelo facto de os fármacos para os tratarem representarem o maior setor da indústria farmacêutica animal. Atualmente, estes fármacos ainda são razoavelmente seguros e, em certas regiões, altamente eficazes. No entanto, o seu uso intensivo levou ao desenvolvimento de resistências, aumentando também a necessidade de desenvolvimento de novos agentes anti-helmínticos. <sup>(35, 48)</sup>

A resistência antiparasitária, especificamente a resistência aos anti-helmínticos, é um problema de saúde e bem-estar dos animais, como potencialmente ameaça a produção pecuária. <sup>(65)</sup> Assim, sendo um dos maiores problemas em medicina veterinária, requer-se um investimento renovado na descoberta de novos compostos, bem como na utilização mais racional das classes existentes. <sup>(21, 52)</sup> Torna-se, portanto, fundamental compreender o modo como se desenvolve a resistência aos medicamentos anti-helmínticos, para prolongar a sua eficácia o maior tempo possível e desenvolver marcadores para monitorizar o desenvolvimento de resistência. <sup>(19, 20)</sup> Isso requer uma melhor compreensão da biologia básica dos parasitas, incluindo a sua ecologia e epidemiologia, bem como da farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos usados. <sup>(21)</sup>

Alguns fatores que têm contribuído para o desenvolvimento da resistência anti-helmíntica são, por exemplo, a utilização frequente do mesmo grupo de anti-helmínticos, o uso de anti-helmínticos em doses sub-terapêuticas, tratamentos em massa profiláticos e uso frequente e contínuo de um único fármaco. A manutenção dos parasitas em refúgio e estratégias de combinação de fármacos são dois métodos importantes de prevenção da resistência anti-helmíntica. <sup>(19)</sup>

A pesquisa e desenvolvimento de novos antiparasitários veterinários é um processo muito demorado e dispendioso, apenas suportado pelas grandes indústrias farmacêuticas. A maior parte do alto custo para trazer um novo medicamento para animais para o mercado está associado com os requisitos que são necessários para a sua produção e ensaios clínicos. Numa tentativa de reduzir os custos, a descoberta de novos antiparasitários veterinários tem-se aproveitado muito da pesquisa de produtos em medicina humana e pesticidas de culturas. No entanto, para o sucesso desta estratégia é exigido um esforço para traduzir essas classes aproveitadas em produtos aplicáveis para uso veterinário. <sup>(52)</sup> Os novos medicamentos desenvolvidos, para serem aprovados, também têm que satisfazer todos os requisitos regulamentares vigentes nos países em que se pretende comercializar o medicamento. <sup>(16, 24)</sup>

Atualmente, novas classes de anti-helmínticos estão disponíveis, mas, do mesmo modo que a resistência se desenvolveu para as classes mais antigas, inevitavelmente, também pode desenvolver-se para estas novas classes, especialmente na pecuária. <sup>(35)</sup>

A ciência mostra que o desenvolvimento de resistência antiparasitária não pode ser parado. No entanto, esse processo natural pode ser retardado se os veterinários e donos dos animais usarem seletivamente os antiparasitários disponíveis juntamente com práticas de manejo sustentáveis de acordo com cada exploração agrícola. <sup>(65)</sup>

Se a resistência aos MAP não for controlada e se não forem descobertos novos fármacos ou outros métodos para combater estes parasitas, no futuro esta luta pode estar perdida, acarretando graves problemas de saúde tanto nos animais como nos humanos. <sup>(19, 20)</sup>

Recentemente também têm sido desenvolvidas outras estratégias para o controle dos parasitas, tais como o melhoramento da nutrição e genética dos animais, o manejo das pastagens, o uso de anti-helmínticos biológicos e botânicos, e vacinas antiparasitárias. <sup>(19)</sup>

Finalmente, nada disso terá qualquer impacto sobre a situação atual, a menos que o conhecimento e a experiência adquirida possa ser transmitida para os usuários finais, ou seja, os donos dos animais. <sup>(21)</sup>

## 10. Referências Bibliográficas

1. Asano K., Suzuki K., Matsumoto T., Sakai T., Asano R. *Prevalence of dogs with intestinal parasites in Tochigi, Japan in 1979, 1991 and 2002*. *Veterinary Parasitology* (2004) Vol.120, 243-248.

2. Katagiri S., Oliveira-Sequeira T. *Zoonoses causadas por parasitas intestinais de cães e o problema do diagnóstico*. Arquivos do Instituto Biológico (2007) Vol.74, n.2, 175-184.
3. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho.
4. MacPherson C.N.L. *Human behavior and the epidemiology of parasitic zoonoses*. International Journal for Parasitology (2005) Vol.35, 319-1331.
5. Plant M., Zimmerman E.M., Goldstein R.A. *Health hazards to humans associated with domestic pets*. Annual Review of Public Health (1996) Vol.17, 221-245.
6. Geffray L. *Infections associated with pets*. La Revue de Médecine Interne (1999) Vol.20, 888-901.
7. Crampton A., Vanniasinkam T. *Parasite vaccines: The new generation*. Infection, Genetics and Evolution 7 (2007) 664-67, e referências aí citadas.
8. Blagburn B.L., Lindsay D.S., Vaughan J.L., Rippey N.S., Wright J.C., Lynn R.C., Keleh W.J., Ritchie G.C., Hepler D.I. *Prevalence of canine parasites based on fecal flotation*. The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (1996) Vol.18, n.5, 483-509.
9. Malcata F. *Prevalência e controlo dos parasitas gastrointestinais em explorações bovinas leiteiras em Portugal continental*. Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2014.
10. Taylor M. A., Coop R. L., Wall R. L. *Veterinary Parasitology*. 3th ed. Oxford UK: Blackwell publishing.
11. Wimmer B., Craig B., Pilkington J., Pemberton J. *Non-invasive assessment of parasitic nematode species diversity in wild Soay sheep using molecular markers*. International Journal for Parasitology (2004) Vol. 34 (5), 625-631.
12. Hotez P.J. et al. *Helminth infections: the great neglected tropical diseases*. The Journal of Clinical Investigation (2008) Vol.118, 1311-1321.
13. Shapiro L. *Pathology & Parasitology for Veterinary Technicians*. 2th ed. Delmar, Cengage Learning, 2010.
14. <http://medicamentodeusoveterinario.blogspot.pt/p/legislacao-os-medicamentos-veterinarios.html>, consultado a 11 de Julho de 2014.
15. Lynn R.C. *Antiparasitic drugs*. In D.D. Bowman, *Georgis' Parasitology for veterinarians*. 9th ed. Missouri: Saunders-Elsevier.
16. Matos M. *Hábitos de desparasitação em animais de companhia: inquérito a proprietários de cães e gatos, da região de lisboa, Portugal*. Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2013, e referências aí citadas.
17. Wolstenholme A.J. et al. *Drug resistance in veterinary helminths*. Trends in Parasitology (2004) Vol.20, 469-476.

18. Osei-Atweneboana M.Y. et al. *Prevalence and intensity of Onchocerca volvulus infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study*. Lancet (2007) Vol.369, 2021-2029.
19. Shalaby H. *Anthelmintics Resistance; How to Overcome it?* Iranian Journal of Parasitology (2013) Vol. 8, n.1, 18-32.
20. James C., Hudson A., Davey M. *Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest?* Trends in Parasitology (2007) Vol.25 n.7, 328-335.
21. Wolstenholme A., Fairweather I., Prichard R., Samson-Himmelstjerna G., Sangster N. *Drug resistance in veterinary helminths*. Trends in Parasitology (2004) Vol.20 n.10, 469-476.
22. Pink R., Hudson A., Mouriès M., Bendig M. *Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery*. Nature Publishing Group (2005) Vol.4, 727-740.
23. Mota M., Campos A., Araújo J. *Controle biológico de helmintos parasitos de animais: estágio atual e perspectivas futuras*. Pesquisa Veterinária Brasileira (2003) Vol.23(3), 93-100.
24. Maddison J. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2th ed. Saunders Elsevier Limited.
25. Beugnet F., Franc M. *Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites*. Trends in parasitology (2012) Vol.28(7), 267-79.
26. Craig C., Stitzel R. *Modern Pharmacology With Clinical Applications*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
27. Pivoto F., Lopes L., Vogel F., Botton S., Sangioni L. *Ocorrência de parasitos gastrointestinais e fatores de risco de parasitismo em gatos domésticos urbanos de Santa Maria, RS, Brasil*. Ciência Rural, Santa Maria (2013) Vol.43, n.8, 1453-1458.
28. <http://www.bayerpet.com.br/gatos/parasitas-zoonoses/parasitas-intestinais/>, consultado a 11 de Julho de 2014.
29. <http://www.saudeanimal.com.br/artig115.htm>, consultado a 11 de Julho de 2014.
30. <http://www.webanimal.com.br/cao/index2.asp?menu=vermes.htm>, consultado a 11 de Julho de 2014.
31. [http://www.ultrassomveterinario.com/2013/03/parasita-intestinal\\_25.html](http://www.ultrassomveterinario.com/2013/03/parasita-intestinal_25.html), consultado a 11 de Julho de 2014
32. [http://www.news-medical.net/health/Zoonosis-What-is-a-Zoonosis-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Zoonosis-What-is-a-Zoonosis-(Portuguese).aspx), consultado a 30 de setembro de 2014.
33. Deplazes P., van Knapen F., Schweiger A., Overgaaauw P.A.M. *Role of pet dogs and cats in the transmission of helminthic zoonoses in europe, with a focus on echinococcosis and toxocarosis*. Veterinary Parasitology - Special issue: Zoonoses in a Changing World (2011) Vol.182, 41-53.
34. Coles G., Jackson F., Pomroy W., Prichard R., Samson-Himmelstjerna G., Silvestre A., Taylor M., Vercruysse J. *The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance*. Veterinary Parasitology (2006) Vol.136, 167-185.

35. Epe C., Kaminsky R. *New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine*. Trends in Parasitology (2013) Vol. 29, n.3., 129-134.
36. [http://www.chemicalbook.com/ProductIndex\\_EN.aspx](http://www.chemicalbook.com/ProductIndex_EN.aspx), consultado a 29 de setembro de 2014.
37. Simpósio Veterinário. Disponível em: [www.apifarma.pt](http://www.apifarma.pt), consultado a 29 de Julho de 2014.
38. Kolberg D.I.S., Presta M.A., Wickert C., Adaime M.B., Zanella R. *Rapid and Accurate Simultaneous Determination of Abamectin and Ivermectin in Bovine Milk by High Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection*. Journal of the Brazilian Chemical Society (2009) Vol.20, n.7, 1220-1226.
39. [http://www.aksci.com/item\\_detail.php?cat=X3020](http://www.aksci.com/item_detail.php?cat=X3020), consultado a 29 de setembro de 2014.
40. <http://www.scbt.com/es/datasheet-362030.html>, consultado a 29 de setembro de 2014.
41. <http://www.animalhealth.bayer.com/4895.0.html>, consultado a 29 de setembro de 2014.
42. [http://www.chemicalbook.com/ProductIndex\\_EN.aspx](http://www.chemicalbook.com/ProductIndex_EN.aspx), consultado a 29 de setembro de 2014.
43. Coles G.C. *Drug resistance and drug tolerance in parasites*. Trends in Parasitology (2006) Vol.22, 348.
44. Prichard RK. *Markers for benzimidazole resistance in human parasitic nematodes?* Parasitology (2007) Vol.34, 1087-1092.
45. Fojo T. *Multiple paths to a drug resistance phenotype: mutations, translocations, deletions and amplification of coding genes or promoter regions, epigenetic changes and microRNAs*. Drug Resistance Updates (2007) Vol.10, 59-67.
46. Kaplan R. *Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report*. Trends in Parasitology (2004) Vol.20 n.10, 477-481.
47. Sangster N., Dobson R.J. *Anthelmintic Resistance*. In *The Biology of Nematodes* (Lee, D.L. ed.) Harwood, 2002.
48. Vercruyse J., Knox D., Schetters T., Willadsen P. *Veterinary parasitic vaccines: pitfalls and future directions*. Trends in Parasitology (2004) Vol.20, n.10, 488-492.
49. Melo A., Bevilaqua C., Reis I. *Resistência aos anti-helmínticos benzimidazóis em nematóides gastrintestinais de pequenos ruminantes do semiárido nordestino brasileiro*. Ciência Animal Brasileira (2009) Vol.10, n.1, 294-300.
50. Silva K., Silva R., Costa S., Rolim L., Lima M., Neto P. *Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada (2012) 33(1), 9-16.

51. Knox M. R., Besier R. B., Le Jambre L. F., Kaplan R. M., Torres-Acosta J. F. J., Miller J., Sutherland I. *Novel approaches for the control of helminth parasites of livestock VI: Summary of discussions and conclusions*. *Veterinary Parasitology* (2012) Vol.186 (1-2), 143-149.
52. Woods D., Vaillancourt V., Wendt J., Meeus P. *Discovery and development of veterinary antiparasitic drugs: past, present and future*. *Future Medicinal Chemistry* (2011) Vol.3(7), 887-896.
53. Woods D., Knauer C. *Discovery of veterinary antiparasitic agents in the 21st Century: A view from industry*. *International Journal for Parasitology* (2010) Vol.40, 1177-1181.
54. Waller P. *Anthelmintic resistance*. *Veterinary Parasitology* (1997) Vol.72, 391-412.
55. López H., Camberos L. *Farmacología Veterinaria*. 3º ed. McGraw-Hill.
56. Hughes J., Rees S., Kalindjian S., Philpott K. *Principles of early drug discovery*. *British Journal of Pharmacology* (2011), Vol.162, 1239-1249.
57. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho.
58. Portaria n.º 124/99, de 17 de Fevereiro.
59. [http://www.petcancercenter.org/Clinical\\_Trials.html](http://www.petcancercenter.org/Clinical_Trials.html), consultado a 11 de Julho de 2014.
60. Stuchlíková L., Jirásko R., Vokřál I., Valát M., Lamka J., Szotáková B., Holčapek M., Skálová L. *Metabolic pathways of anthelmintic drug monepantel in sheep and in its parasite (Haemonchus contortus)*. *Drug Testing and Analysis* (2014), in press (DOI: 10.1002/dta.1630).
61. Kumarasingha R., Palombo E., Bhawe M., Yeo T., Lim D., Tu C., Shaw J., Boag P. *Enhancing a search for traditional medicinal plants with anthelmintic action by using wild type and stress reporter Caenorhabditis elegans strains as screening tools*. *International Journal for Parasitology* (2014) Vol.44, 291-298.
62. Sykes A.R., Coop R.L. *Interaction between nutrition and gastrointestinal parasitism in sheep*. *New Zealand Veterinary Journal* (2001) Vol.49, 222-226.
63. Knox D.P., Redmond D.L., Newlands G.F., Skuce P.J., Pettit D., Smith W.D. *The nature and prospects for gut membrane proteins as vaccine candidates for Haemonchus contortus and other ruminant trichostrongyloids*. *International Journal for Parasitology* (2003) Vol.33, 1129-1137.
64. Meeusen E., Piedrafita D. *Exploiting natural immunity to helminth parasites for the development of veterinary vaccines*. *International Journal for Parasitology* (2003) Vol.33, 1285-1290.
65. Kornele M., McLean M., O'Brien A., Phillippi-Taylor A. *Antiparasitic resistance and grazing livestock in the United States*. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2014) Vol.244, n.9, 1020-1022.



## ANEXOS





Anexo II - Formulário do contentor VALORMED

 <b>VALORMED</b>	<b>FICHA DE CONTENTOR</b> (Cópia VALORMED)		Ficha Nº:
	<b>FARMÁCIA (nome):</b>		
Farmácia nº	Peso do contentor (Kg)	Rubrica do responsável pela estagom	
<b>ARMAZENISTA</b>			
Armazenista nº	Data de recolha:  _ / _ / _	Rubrica do responsável pela recolha	
Observações:			

Anexo III - Portarias e despachos de participações especiais

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
Paramiloidose	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
Lúpus	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Hemofilia	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Hemoglobinopatias	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Doença de Alzheimer	<a href="#">Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro</a>	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho nº 13020/2011, de 20/09
Psicose Maníaco-Depressivo	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
Doença inflamatória intestinal	<a href="#">Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006</a>	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
Artrite reumatóide e espondilite anquilosante	<a href="#">Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho</a>	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
Dor oncológica moderada a forte	<a href="#">Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008</a>	90%	Despacho nº 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Retificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03 e Despacho n.º 57/2014 de 19/12/2013
Dor crónica não oncológica moderada a forte	<a href="#">Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008</a>	90%	Despacho nº 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07, Despacho n.º 5825/2011 de 25/03 e Despacho n.º 251/2014 de 23/12/2013
Procriação medicamento	<a href="#">Lista de medicamentos referidos no anexo ao</a>	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração

**“Novos fármacos antiparasitários em Medicina Veterinária”**

assistida	Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril		de Retificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013
Psoríase	<a href="#">Medic. psoríase</a> lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

