

**Efeitos da Espironolactona a nível vascular
Experiência profissionalizante na vertente de
Investigação e Farmácia Comunitária**

João Miguel Costa Amaro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

setembro de 2020

Agradecimentos

À minha orientadora, a Professora Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira por toda a dedicação, ajuda e disponibilidade que demonstrou ao longo do período de realização deste trabalho.

A todos os membros do laboratório, em especial à Margarida Lorigo por ter estado sempre presente e disponível para me ajudar quando eu tinha dúvidas e não sabia para onde me virar.

À equipa da farmácia Modelar que foram incansáveis durante todo o tempo que lá tive, agradeço a amabilidade, a dedicação e o espírito de equipa que sempre me transmitiram. À Dra. Tânia Correia, à Dra. Diana Lopes e ao Dr. João Paiva por toda a paciência e por todos os ensinamentos que certamente vou levar para toda a vida, e à Sra. Cristina Paiva e ao Sr. José Paiva por toda a orientação e apoio.

A todos os meus verdadeiros amigos, em especial à Rita, à Ana, à Catarina e à Margarida, por me motivarem e estarem sempre presentes nunca me deixando ir abaixo, um profundo obrigado por toda a força e por todos os momentos de cumplicidade, companheirismo e de entreaajuda.

Por fim mas não menos importante, um agradecimento à minha família, em especial aos meus pais, por todo o apoio e motivação neste percurso académico.

Resumo

No decorrer desta dissertação irei abordar duas diferentes vertentes: uma primeira que consistirá na apresentação do trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, sob a orientação da Professora Doutora Maria Elisa Cairrão, e outra vertente que vai resumir a experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária.

No primeiro capítulo vou apresentar o trabalho de investigação, que teve como objetivo analisar o efeito genómico e não genómico da Espironolactona a nível vascular e, tendo em conta os efeitos benéficos e adversos já conhecidos, concluir se a sua utilização compensa ou não em relação a outras alternativas existentes.

A Espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona que tem vários efeitos benéficos a nível vascular, nomeadamente no tratamento da hipertensão arterial e em distúrbios edematosos relacionados com a insuficiência cardíaca congestiva. Em alguns casos estes efeitos benéficos devem ser contrabalançados com os efeitos adversos associados à ligação não seletiva a recetores de esteróides. Devido à sua estrutura esteróide e à exibição de algumas características dos esteróides, este fármaco leva a interferências na função destas hormonas, que por consequência conduz a alterações na função endócrina de tal forma que leva a efeitos adversos para a saúde humana. Existem várias definições sugeridas para estas substâncias que são designadas em inglês por “Endocrine Disrupting Chemicals. Ao longo deste trabalho foram então estudados os possíveis efeitos de disrupção endócrina através da análise da ação da Espironolactona sobre o tónus arterial. Mediante a utilização de um banho de órgãos foi estudada a resposta contrátil da artéria. Várias concentrações da Espironolactona sobre a aorta de rato foram analisadas, no sentido de observar se este fármaco se comportava como as hormonas esteroides. Com o decorrer do trabalho verificou-se um maior relaxamento das artérias com o aumento das concentrações de Espironolactona, sendo este efeito mais visível quando sujeitas ao agente contrátil cloreto de potássio e quando possuíam endotélio. Para além de banho de órgãos realizou-se também um ensaio de viabilidade celular (MTT) para estudar possíveis efeitos tóxicos que o fármaco possa ter sobre as células da artéria aorta. Com a análise dos resultados constatou-se que o aumento da toxicidade não era linear com o aumento da concentração, efeito este que é típico de um disruptor endócrino.

No segundo capítulo irei descrever as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio em farmácia comunitária. O estágio foi realizado na farmácia Modelar do Teixoso, no período

de 3 de fevereiro a 13 de março e de 25 de maio a 31 de agosto sob a orientação da farmacêutica Diana Marinho Lopes e supervisão do diretor técnico João Paiva.

Palavras-chave

Artéria aorta de rato, Espironolactona, disruptor endócrino, contratilidade, viabilidade, farmácia comunitária

Abstract

In the course of this dissertation I will address two different aspects: the first that will consist of the presentation of the research work developed at the Center for Research in Health Sciences of the University of Beira Interior, under the guidance of Professor Maria Elisa Cairrão, and another aspect that will summarize the professionalizing experience in Community Pharmacy.

In the first chapter I will present the research paper, which aimed to analyze the genomic and non-genomic effect of Spironolactone at a vascular level and, taking into account the already known beneficial and adverse effects, I will come to the conclusion of whether or not its use compensates for other existing alternatives.

Spironolactone is a specific pharmacological aldosterone antagonist that has several beneficial vascular effects, including in the treatment of hypertension and edematous disorders related to congestive heart failure. In some cases these beneficial effects should be counterbalanced with the adverse effects associated with non-selective binding to steroid receptors. Due to its steroid structure and the display of some characteristics of steroids, this drug leads to interferences in the function of these hormones, which consequently leads to changes in the endocrine function in such a way that it leads to adverse effects on human health. There are several suggested definitions for these substances that are designated in English as "Endocrine Disrupting Chemicals".

Throughout this work, the possible effects of endocrine disruption were then studied by analyzing the action of Spironolactone on arterial tone. The contractile response of the artery was studied by means of an organ bath. Several concentrations of Spironolactone on the rat aorta were analyzed so as to observe whether this drug behaved like steroid hormones. Over the course of the study, there was a greater relaxation of the arteries with the increase of spironolactone concentrations, and this effect was more visible when subjected to the contractile agent potassium chloride and when they had endothelium. In addition to organ bathing, a cell viability assay (MTT) was also carried out to study possible toxic effects that the drug may have on aortic artery cells. With the analysis of the results it was found that the increase in toxicity was not linear with the increase in concentration, an effect that is typical of an endocrine disruptor.

In the second chapter I will describe the activities developed during the internship in community pharmacy. The internship was held at the Pharmacy Modelar in Teixoso, from

February 3th to March 13th and from May 25th to August 31st under the guidance of pharmacist Diana Marinho Lopes and supervised by technical director João Paiva.

Keywords

Rat aorta artery, Spironolactone, endocrine disruptor, contractility, viability, community pharmacy

Índice

Capítulo I - Efeitos da Espironolactona a nível vascular

1.Introdução	1
1.1 Disrupção endócrina.....	1
1.2 Espironolactona.....	2
1.3 Artéria aorta de rato.....	4
2. Objetivos.....	6
2.1 Objetivo geral	6
2.2 Objetivos específicos.....	7
3. Materiais e métodos.....	7
3.1 Banho de órgãos	7
3.1.1 Isolamento das artérias e procedimento efetuado	8
3.2 Ensaio de viabilidade celular: MTT	9
3.3 Soluções.....	10
3.4 Materiais.....	12
3.5 Análise Estatística	13
4. Resultados	14
4.1 Efeito da Espironolactona na contractilidade da artéria aorta de rato.....	14
4.2 Efeito da Espironolactona na viabilidade da linha celular A7R5	17
5.Discussão	18
6. Conclusão	22
7. Referências bibliográficas	23

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	29
2. Caracterização e organização da farmácia.....	29
2.1 Localização	29
2.2 Horário de funcionamento	30
2.3 População	30
2.4 Recursos humanos.....	30
2.5 Sistema informático.....	31
2.6 Equipamentos.....	32
2.7 Espaço físico da farmácia.....	33
2.7.1 Espaço exterior	33
2.7.2 Espaço interior	33
3. Informação e documentação científica	35
4. Gestão da farmácia comunitária	35
4.1 Seleção de fornecedores.....	36
4.2 Critérios de aquisição de produtos	36
4.3 Elaboração de encomendas	37
4.4 Receção de encomendas e armazenamento	37
4.5 Estabelecimento de preços	39
4.6 Devoluções	39
4.7 Gestão de <i>stocks</i>	40
4.8 Controlo de prazos de validade.....	40
4.9 Controlo da temperatura e da humidade.....	41
5. Preparação de medicamentos.....	41
5.1 Aquisição de matérias-primas	41
5.2 Preparação de manipulados	42
5.3 Cálculo do PVP dos manipulados	42
5.5 Preparações extemporâneas	43
6. Interação Farmacêutico- Utente-Medicamento	44
6.1 Atendimento ao público	44
6.2 Gestão de Conflitos	45
6.3 Farmacovigilância	46
6.4 Valormed	47

7. Dispensa de medicamentos	47
7.1 Prescrições médicas.....	48
7.1.1 Tipos de prescrições médicas	48
7.1.2 Validação e análise das prescrições médicas	49
7.2 Medicamentos sujeitos a receita médica.....	50
7.3 Medicamentos não sujeitos a receita médica	52
7.4 Regimes de participação	53
7.5 Descentralização da entrega de medicamentos hospitalares para a farmácia comunitária	54
8. Panorama da Covid-19 e impacto na sociedade.....	55
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	56
9.1 Produtos de higiene corporal e cosmética.....	57
9.2 Suplementos alimentares	57
9.3 Medicamentos veterinários	58
9.4 Dispositivos médicos	59
10. Serviços de saúde prestados na farmácia	60
11. Processamento e faturação do receituário.....	61
12. Outras Atividades	62
13. Conclusão.....	63
14. Referências bibliográficas:	64

Lista de Figuras

Figura 1 – Efeito da Espironolactona na contração induzida por fenilefrina em artéria aorta de rato	15
Figura 2 - Efeito da Espironolactona na contração induzida por noradrenalina em artéria aorta de rato.....	16
Figura 3 – Efeito da Espironolactona na contração induzida por cloreto de potássio em artéria aorta de rato	17
Figura 4 – Efeito da Espironolactona na viabilidade celular da artéria embrionária de rato.....	18

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Composição da Solução de Krebs concentrado	10
Tabela 2 – Composição da Solução de Krebs Diluído – solução para banho de órgãos	11
Tabela 3 – Composição da Solução de Krebs Despolarizante – solução de Krebs contendo Cloreto de Potássio a 60mM	11
Tabela 4 – Soluções para o ensaio de viabilidade celular MTT	12
Tabela 5 – Equipamento usado durante a realização do procedimento Experimental	13

Lista de abreviaturas

Capítulo I

ACh Acetilcolina

AMPC Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

ARA Antagonistas do recetor da angiotensina

Ca²⁺ Cálcio

CML Células do Músculo Liso

cGMP 3', 5'-monofosfato cíclico de guanosina

DAG Diacilglicerol

DMSO Dimetilsulfóxido

EDCs Disruptores endócrinos

EDHF Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

ET-1 Endotelina-1

HbA1c Hemoglobina glicada

IECA Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IP₃ Inositol trifosfato

K⁺ Potássio

KCl Cloreto de potássio

MTT Brometo de 3- [4,5-dimetiltiazol-2-il] -2,5 difenil tetrazólio

NA Noradrenalina

NO Oxido nítrico

NOS Óxido nítrico sintetase

PGI₂ Prostaciclina

PIP₂ Fosfatidilinositol-4,5-bifosfato

PKA Proteína cinase A

PKC Proteína cinase C

PKG Proteína cinase G

PLC Fosfolipase C

TXA₂ Tromboxano A₂

Capítulo II

ANF Associação Nacional das Farmácias

CGD Caixa Geral de Depósitos

CNP Código Nacional do Produto

CNPEM Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

COVID-19 *Coronavirus Disease 2019*

DCI Denominação Comum Internacional

DGAV Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

FEFO First-Expire, First-Out

FIFO First in, first out (FIFO)

FGP Formulário Galénico Português

IASFA Instituto de Ação Social das Forças Armadas

IMC Índice de Massa Corporal

INFARMED Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IVA Imposto sobre o Valor Acrescentado

LA Lanifícios

MNSRM Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia

MSRM Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MUV Medicamentos de Uso Veterinário

OMS Organização Mundial de Saúde

PVA Preço de venda ao armazenista

PVF Preço de Venda à Farmácia

PVP Preço de Venda ao Público

RAM Reações Adversas a Medicamentos

SAMS Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas

SARS-Cov Síndrome respiratória aguda grave provocada pelo Corona Vírus

SNF Serviço Nacional de Farmacovigilância

SNS Serviço Nacional de Saúde

URF Unidades Regionais de Farmacovigilância

Capítulo I- Efeitos da Espironolactona a nível vascular

1. Introdução

1.1 Disrupção endócrina

No nosso dia-a-dia estamos rodeados por uma ampla gama de substâncias químicas que são designadas por disruptores endócrinos (EDCs), desde a sua presença no ar que respiramos, na água que bebemos até à sua presença no solo em que os nossos alimentos são cultivados, a permanência destes compostos na nossa vida é mesmo uma constante. [1, 2]

Alterações no metabolismo de hormonas, interações com recetores hormonais e alterações nas funções dos órgãos endócrinos são exemplos de consequências resultantes da ação de disruptores endócrinos. [1, 2]

O conjunto de substâncias reconhecidas como disruptores endócrinos é vasto e muito heterogéneo, abrange desde solventes, pesticidas e plastificantes até agentes farmacêuticos e metais pesados. [3, 4]

Um EDC é entendido como sendo um composto natural ou sintético que pode alterar tanto o sistema hormonal como o homeostático, sistemas que são importantes para o normal funcionamento do organismo. [2]

Um grande problema para o estudo da disrupção endócrina é o facto de estas substâncias, muitas vezes, não compartilharem qualquer semelhança estrutural entre elas, o que faz com que seja difícil prever se um composto exerce ou não um papel de disruptor endócrino no organismo. [2, 5]

Os disruptores endócrinos podem atuar através de recetores nucleares, de recetores não-esteróides (como recetor de serotonina, recetor de dopamina ou recetor de norepinefrina) e de vias enzimáticas envolvidas na biossíntese e/ou metabolismo de esteroides, para além de numerosos outros mecanismos que confluem nos sistemas endócrino e reprodutivo. [6, 7]

O sistema endócrino é responsável pela regulação do crescimento e da diferenciação durante a vida embrionária e fetal, nestes períodos críticos, alterações nos níveis hormonais devido à ação dos EDCs podem conduzir a alterações no desenvolvimento de tecidos e órgãos que ao persistirem até à vida adulta, podem vir a acarretar várias consequências para a saúde. [8, 9]

1.2 Espironolactona

Designada quimicamente por 7 α -tioacetil-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21, 17 β -carbolutona, a Espironolactona apresenta-se sob forma de um pó cristalino praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e muito solúvel em clorofórmio e benzeno. [10]

É absorvida de modo parcial, tem uma semi-vida de 1,6h e sofre um metabolismo complexo de primeira passagem no fígado, onde é convertida em dois metabolitos ativos, 7 α -tiometil Espironolactona e canrenona, que são responsáveis pela conservação do seu efeito farmacológico. [11, 12]

O início da ação da Espironolactona é por norma muito lento e o facto de precisar de vários dias para que os seus metabolitos ativos atinjam os níveis plasmáticos no estado estacionário, leva a que por vezes seja preciso esperar 48 horas, após a primeira dose, para que se obtenha um pico de resposta. [13]

A administração de Espironolactona com alimentos diminui o metabolismo de primeira de passagem e aumenta consideravelmente a sua biodisponibilidade [14]

Em concentrações terapêuticas grande parte da Espironolactona encontra se ligada às proteínas plasmáticas (88%), no caso do metabolito ativo, canrenona, atingem-se valores de 99 %. [15]

Quanto à distribuição, tanto a Espironolactona como os seus metabolitos podem atravessar a placenta, e a canrenona, um dos metabolitos principais da Espironolactona, pode ser distribuída para o leite. [16]

Eliminação ocorre só na forma de metabolitos predominantemente na urina e nas fezes, podendo haver circulação entero-hepática. [17]

Relativamente ao seu mecanismo de ação, ela inibe competitivamente a ligação da aldosterona aos recetores nas células epiteliais do túbulo contornado distal, o que resulta em efeitos diuréticos e também anti-hipertensivos devido ao aumento da excreção de sódio e água [17, 18]

Pertence à classe dos inibidores competitivos da aldosterona e é por vezes referida como um diurético poupador de potássio, pois o bloqueio dos efeitos da aldosterona também promove a diminuição da secreção de potássio pelos túbulos, levando ao aumento da concentração deste ião no líquido extracelular. [11, 17]

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

A utilização de antagonistas dos recetores de aldosterona, implica assim um risco preocupante que é a ocorrência de hipercalemia devido à diminuição da secreção de potássio no tubo coletor distal, pelo que os níveis de potássio devem ser monitorizados cuidadosamente em todos os pacientes, em especial nos pacientes idosos com doença renal crónica e/ou diabetes que apresentam maior risco de desenvolver hipercalemia. [19, 20]

A Espironolactona com a sua estrutura esteroide contém alguns elementos da molécula de progesterona, o que lhe confere alguma afinidade para com os recetores desta e para com os recetores de androgénio, como resultado disto o seu uso é acompanhado por efeitos progestagénicos e antiandrogénicos, podendo causar ginecomastia, impotência, diminuição da libido e irregularidades menstruais. [11, 12, 21]

Segundo vários estudos estes efeitos adversos endócrinos que se desenvolvem em mulheres e homens aquando dos tratamentos com Espironolactona são resultado da disrupção endócrina originada pela ação deste fármaco. [11, 22]

O mecanismo pelo qual estes efeitos se desenvolvem ainda não é bem conhecido, sabe-se apenas que interfere com a síntese de testosterona, com os níveis de esteroides sexuais e que interage com os recetores androgénicos em tecidos alvo. A diminuição da atividade da 17-hidroxilase e uma perda da atividade testicular do citocromo P450 podem ser efeitos responsáveis pelos efeitos adversos endócrinos. [23, 24]

Com o propósito de minimizar a ligação aos recetores de progesterona e andrógeno, foi desenvolvida a Esplerenona que é um derivado químico da Espironolactona que possui seletividade para o recetor mineralocorticóide. [25, 26]

A especificidade da Esplerenona para com o recetor mineralocorticóide torna o seu perfil de efeitos adversos mais aceitável do que o da Espironolactona, no entanto a afinidade da Esplerenona para com o recetor mineralocorticóide é 10 a 20 vezes menor. [13, 27]

Para além desta diferença na especificidade para com o recetor mineralocorticóide existem ainda outras diferenças que podem também influenciar a escolha do diurético, como por exemplo, a Esplerenona não afetar os parâmetros metabólicos glicose e cortisol, ao contrário da Espironolactona que pode levar ao aumento dos níveis plasmáticos de hemoglobina glicada (HbA1c) e cortisol. Devendo assim ser a Esplerenona a escolha mais adequada para pacientes com diabetes e naqueles com obesidade visceral e com síndrome metabólica que estão em risco de desenvolver diabetes. [28, 29]

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

No que diz respeito ao seu uso terapêutico, a Espironolactona é usada para o tratamento da hipertensão, hiperaldoosteronismo primário e edema periférico associado à insuficiência cardíaca. [26, 28]

Relativamente ao seu uso em quadros de hipertensão resistente, quando adicionada a regimes de tratamento que incluem um diurético do tipo tiazídico, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um antagonista do recetor da angiotensina (ARA) e um bloqueador dos canais de cálcio, demonstra ser um tratamento eficaz, consegue alcançar um controlo adequado da pressão arterial. [30]

No tratamento da insuficiência cardíaca, a adição de um antagonista da aldosterona a regimes de tratamento com beta-bloqueadores e IECAs ou ARAs proporciona muito bons resultados ao nível da diminuição da mortalidade e morbidade. [20, 31]

1.3 Artéria aorta de rato

A utilização de artéria aorta de rato constitui uma alternativa rápida e de baixo custo ao uso de tecido vascular humano para o estudo da reatividade vascular e das diversas vias de sinalização. [32]

De vias de sinalização como a via do ácido araquidónico resultam vários prostanóides e eicosanóides que podem modular a resposta vasorelaxante e vasoconstritora das células musculares lisas da artéria aorta. [33]

De outras vias de sinalização em que esteja envolvida a modulação do funcionamento de canais de cálcio, podem também resultar variações nas respostas das células da artéria aorta, dado que alterações nos níveis intracelulares de cálcio (Ca^{2+}) conduzem a modificações no tónus e no crescimento do músculo liso vascular. [34]

Na contratilidade vascular encontram-se envolvidas as células do tecido muscular liso (CML). As CML são fundamentais para o correto funcionamento da vasculatura, entre muitas funções, elas são responsáveis pelo controlo da contração e do relaxamento dos vasos sanguíneos, o que permite a manutenção de uma pressão sanguínea adequada. [35]

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

O endotélio, a camada celular que reveste a parede interna dos vasos sanguíneos, tem um importante papel na regulação destas CML mediante produção e libertação de fatores vasodilatadores, tais como óxido nítrico (NO), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e prostaciclina (PGI_2) ou fatores vasoconstritores como é o caso do tromboxano A_2 (TXA_2) e da endotelina-1 (ET-1). [36, 37]

Provenientes das células endoteliais, são então muitos os fatores vasoativos que são libertados do endotélio como resposta a neurotransmissores ou hormonas que coloquem em risco o normal equilíbrio do endotélio. [37]

A existência de um dano no endotélio pode levar a uma interrupção nos processos de libertação e de produção dos fatores vasoativos e assim conduzir a um desequilíbrio que poderá afetar a vasodilatação dependente de endotélio, visto que haverá um aumento de fatores vasoconstritores e uma redução da biodisponibilidade de fatores vasodilatadores derivados de endotélio, como é caso do NO. [37, 38]

No que diz respeito à vasodilatação, NO tem então um papel muito importante, ele induz o relaxamento do musculo liso ao diminuir a concentração de cálcio nas células aí existentes, isto através da ativação da guanilato ciclase que leva a um aumento da concentração de 3', 5'-monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e por consequência a uma ativação da proteína cinase G (PKG). [39, 40]

NO é um agente vasodilatador dependente de endotélio que se origina a partir da arginina por ação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) e que é libertado devido a estimulação por parte de acetilcolina (ACh), serotonina e substância P. [41]

EDHF e PGI_2 são também importantes fatores vasodilatadores, em que o primeiro induz vasodilatação através da hiperpolarização do músculo liso mediante ativação de canais de potássio (K^+), e o segundo através da ativação da adenilil ciclase que conduz a um aumento da produção de AMP cíclico que por consequência ativa a proteína cinase A (PKA). [42, 43]

Para além de mecanismos de vasodilatação dependentes do endotélio, existem também mecanismos que são independentes da presença de endotélio, tais como inibição da libertação de Ca^{2+} das reservas intracelulares, modulação da guanilil ciclase solúvel, abertura de canais de K^+ e inibição do aparelho contrátil. [44]

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Relativamente à vasoconstrição, tromboxano e endotelina-1 demonstram um papel importante. Os efeitos contráteis de tromboxano A_2 são mediados pelo recetor TxA_2 que é um membro da família dos recetores acoplados à proteína G e que intercede na ativação da fosfolipase C (PLC), como resultado desta ativação há uma libertação de cálcio intracelular que conduz à indução da contração. [45]

A ET1 desempenha o seu papel vasoconstritor através da ativação de dois subtipos de recetores, ET-A e ET-B, que são recetores acoplados à proteína G e que quando ativados estimulam várias vias de sinalização, nomeadamente a do cálcio através da ativação do mecanismo da PLC. [46]

A vasoconstrição pode ainda ocorrer como resposta ao cloreto de potássio (KCl) ou a agonistas dos recetores alfa-adrenérgicos, como por exemplo a noradrenalina (NA).

Quanto ao KCl, este promove um influxo de cálcio extracelular através da ativação dos canais de cálcio operados por voltagem, sendo esta ativação consequência da despolarização das células do músculo liso. [47, 48]

No caso da noradrenalina, esta ao atuar nos recetores α_1 adrenérgicos e ao ativar a PLC, estimula a libertação de cálcio através de canais de cálcio operados por recetor, induzindo assim a vasoconstrição. [47, 49]

Entre os mecanismos de vasoconstrição independentes da presença de endotélio estão os seguintes, indução da fosforilação da miosina por parte da proteína cinase C (PKC), o aumento da concentração de cálcio intracelular e estimulação direta do aparelho contrátil e a libertação de cálcio das reservas intracelulares. [47]

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

A Espironolactona devido à sua estrutura esteroide tem afinidade para com recetores de progesterona e androgénio, o que faz com que os seus efeitos terapêuticos, por vezes, sejam acompanhados por efeitos adversos endócrinos.

Como alternativa à Espironolactona existe por exemplo a Esplerenona que foi desenvolvida com o intuito de diminuir a afinidade para com os recetores hormonais, tentando diminuir assim os efeitos adversos endócrinos.

A especificidade para com o recetor mineralocorticóide é assim um forte ponto positivo no que diz respeito à utilização da Esplerenona, contudo a afinidade desta para com o recetor é inferior à afinidade que a Espironolactona apresenta.

O objetivo geral deste estudo é então, para além de estudar o efeito da Espironolactona a nível vascular, avaliar se a utilização da Espironolactona compensa ou não em relação ao uso de outras alternativas terapêuticas, como é o caso da Esplerenona.

2.2 Objetivos específicos

Para alcançar a resolução do objetivo geral foram delineados objetivos específicos tais como, analisar o efeito rápido da Espironolactona na artéria aorta de rato e analisar a toxicidade deste fármaco na linha celular A7R5.

3. Materiais e métodos

3.1 Banho de órgãos

A técnica de banho de órgãos é uma metodologia que procura reproduzir as condições fisiológicas *in vitro* e que é utilizada em trabalhos em que se pretende estudar a ação de determinadas moléculas (p.ex. neurotransmissores) em condições fisiológicas e patológicas.

Para a realização desta técnica normalmente são usados tecidos da espécie que pretendemos estudar, tais como anéis ou tiras de artérias e veias.

Esta metodologia permite avaliar a reatividade vascular, em resposta aos agentes em estudo, através da análise das contrações e relaxamentos do músculo que fica tudo registado num miógrafo.

O aparelho usado nesta técnica consiste numa cuba de vidro que tem no seu interior uma câmara muscular ligada a uma serpentina helicoidal por onde circula um líquido nutritivo. Para a obtenção de contrações isométricas, o tecido muscular é mantido dentro da câmara muscular, ligado a um transdutor de força que converte a tração que se desenvolve num sinal mecânico.

3.1.1 Isolamento das artérias e procedimento efetuado

Para a realização deste trabalho recorreu-se a ratos masculinos adultos com idades entre os 2 e os 3 meses. Até à sua utilização e por pelo menos uma semana antes da realização do trabalho, estes foram alojados e aclimatizados no biotério do centro de investigação em ciências da saúde, onde eram sujeitos a ciclos de 12h com luz: 12 horas sem luz e onde lhes era fornecida comida e água *ad libitum*. [50]

Todo o procedimento foi feito de acordo com as normas europeias de proteção dos animais e o guia para o cuidado e uso de animais de laboratório publicado pelo US National Institutes of Health. [51]

Os ratos são sacrificados recorrendo a dióxido de carbono e logo de seguida procede-se à toracotomia para remoção da aorta torácica, após a remoção, esta é imediatamente incubada numa solução de Krebs a 37°C com carbogénio.

A gordura visceral e o tecido conjuntivo são depois removidos e a artéria aorta é dividida em duas partes. Numa dessas partes o endotélio ficará intacto e na outra será mecanicamente removido com o auxílio de uma agulha com uma linha de algodão que atravessará o lúmen arterial. Depois deste passo de remoção, cada parte será dividida em duas, ficando no final quatro segmentos semelhantes designados de anéis. [52]

De seguida, cada um dos quatro anéis é colocado entre dois ganchos de aço inoxidável e é suspenso num dos quatro poços do banho de órgãos LE01.004 (Letica, Madrid, Espanha) que contém solução de Krebs-bicarbonato a uma temperatura de 37 °, medindo-se depois a tensão exercida com o auxílio de transdutores isométricos (TRI201, Panlab SA, Espanha), amplificador (ML118 / D Quad Bridge, ADInstruments), interface PowerLab / 4SP (ML750, ADInstruments), e sistema computadorizado com o software Chart5 PowerLab (ADInstruments). [52]

Para começar, existe um período de 45 minutos em que se pretende equilibrar os anéis a uma tensão de repouso fixa (2,0 g) e no qual se procede a uma lavagem com solução de Krebs a cada 15 minutos. [33]

Após o período de estabelecimento de equilíbrio, os anéis vasculares foram contraídos com NA (1 µmol/L) para verificar a viabilidade das artérias, excluindo-se as que apresentassem uma contração inferior a 1,0 g. De seguida procedeu-se à adição de ACh para avaliar a funcionalidade do endotélio. [50]

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Depois deste primeiro teste às artérias e antes do próximo estímulo com outro agente contrátil, os anéis foram mais uma vez lavados durante um período de 45 minutos.

Os agentes contráteis adicionados às artérias foram o KCl (60mM), a fenilefrina (Phe) e a NA (1 $\mu\text{mol/L}$), e assim que a resposta ao agente vasoconstritor atingia um estado estacionário, concentrações de Espironolactona por ordem crescente eram também adicionadas nas artérias (0,1 nM, 1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μM , 10 μM , 100 μM). O mesmo procedimento foi também realizado para o solvente da Espironolactona, etanol.

3.2 Ensaio de viabilidade celular: MTT

O ensaio de MTT consiste na conversão de brometo de 3- [4,5-dimetiltiazol-2-il] -2,5 difenil tetrazólio (MTT) em cristais de formazano por ação da redutase mitocondrial que existe nas células vivas, ocorrendo uma alteração da coloração amarela para roxa. [53]

A quantidade de formazano formada pode ser determinada por espectrofotometria após este ser dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) e permite nos tirar conclusões relativas à atividade mitocondrial e por consequência obter uma quantificação precisa do número de células viáveis, dado que um aumento ou um decréscimo do número de células viáveis está diretamente relacionado com a atividade mitocondrial. [54]

Este ensaio possibilita assim uma avaliação dos efeitos citotóxicos do fármaco em questão, uma vez que elevada quantidade de formazano (alta intensidade da cor roxa) aponta para uma elevada viabilidade celular, enquanto que baixa quantidade de formazano (baixa intensidade da cor roxa) revela uma baixa viabilidade celular e, assim sendo demonstra que o fármaco em estudo apresenta toxicidade. [55]

Para a realização deste ensaio começou-se por incubar células confluentes da linha celular A7R5, uma linha celular do músculo liso vascular da aorta embrionária de rato, em placas de 96 poços com as diferentes concentrações de Espironolactona e com os controlos.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Após um período de 24 horas, o conteúdo dos poços foi aspirado e 100 μ L de solução de MTT a 0,5 mg/mL foram adicionados a cada poço, incubando-se de seguida a placa a 37° durante 4 horas, tendo o cuidado de envolvê-la em papel de alumínio.

Finalizado este tempo de incubação aspirou-se o meio com MTT existente em cada poço e dissolveram-se os cristais de formazano em 100 μ L de DMSO.

Para concluir agitou-se a placa entre 5 a 15 minutos e logo de imediato foi lida a absorvância num espectrofotómetro com leitor de microplacas a 570 nm. [55]

3.3 Soluções

Tabela 1 – Composição da Solução de Krebs concentrado

	ml/L OU g/L
KCl 1M	5
EDTA 100mM	0,30
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,2958
KH ₂ PO ₄	0,1633
Ácido ascórbico	0,106

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Tabela 2 – Composição da Solução de Krebs Diluído – solução para banho de órgãos

	ml/L OU g/L
Solução Krebs Concentrada	100
NaCl 1M	119
CaCl ₂ 1M	1,5
Glicose	1,982
NaHCO ₃	2,1
Água	q.b.p 1 L

Tabela 3 – Composição da Solução de Krebs Despolarizante – solução de Krebs contendo Cloreto de Potássio a 60mM

	ml/L OU g/L
Solução Krebs Concentrada	100
NaCl 1M	64
KCl 1M	55
CaCl ₂ 1M	1,5
Glicose	1,98
NaHCO ₃	2,1
Água	q.b.p 1 L

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Em todas as soluções aqui mencionadas, o pH foi ajustado para o pH fisiológico (7,4) com recurso a um medidor de pH digital.

Tabela 4 – Soluções para o ensaio de viabilidade celular MTT

	Composição
Solução <i>phosphate buffered saline</i> (PBS)	NaCl 110 mM; CaCl ₂ 0,15 mM; KCl 5 mM; MgCl ₂ 2 mM; HEPES 10 mM; NaHCO ₃ 10 mM; KH ₂ PO ₄ 0,5 mM; NaH ₂ PO ₄ 0,5 mM; glicose 10 mM e EDTA 0.49 mM NaCl; KCl; Na ₂ HPO ₄ e KH ₂ PO ₄ ; pH 7,4
Solução de MTT	0,5 mg/mL de MTT diluído em PBS

3.4 Materiais

Os fármacos e químicos usados no decorrer deste trabalho foram adquiridos através da Sigma-Aldrich Química.

Quanto aos materiais e equipamentos utilizados nos procedimentos efetuados, na tabela seguinte encontram se destacados os mais relevantes

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Tabela 5 – Equipamento usado durante a realização do procedimento experimental

Equipamento	Marca
Balança digital	SARTORIUS CP225D Analytical Balance
Medidor de pH	Thermo Scientific Orion Star A211, Thermo Fisher Scientific
Material cirúrgico	-
Banho de órgãos	LE01.004, Letica
Computador compatível com software Chart5 PowerLab	ADInstruments
Interface PowerLab/4SP	ML750, ADInstruments
Transdutores isométricos (TRI201)	Panlab SA, Spain
Amplificador ML118/D Quad Bridge	ADInstruments
Multiwells (96 poços)	Orange scientific
Espectrofotómetro com leitor de microplacas	EZ Read 400, Microplate Reader, biochrom

3.5 Análise Estatística

A análise estatística foi efetuada utilizando o Software SigmaStat Statistical Analysis System, versão 3.5 (2007).

Os resultados obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média das experiências. Entre as diferentes concentrações e o controlo, a significância estatística foi estudada usando o método ANOVA (one-way). Entre dois tipos de amostra, a significância estatística foi analisada segundo o teste t-student.

Para níveis de probabilidade inferiores a 5% ($P < 0,05$), as diferenças entre os grupos foram consideradas significativas.

4. Resultados

4.1 Efeito da Espironolactona na contractilidade da artéria aorta de rato

No que diz respeito ao efeito da Espironolactona sob a artéria aorta, verificou-se que este varia consoante a presença ou não de endotélio.

Relativamente às várias concentrações que foram testadas, constatou-se que o relaxamento provocado variava de forma linear com as concentrações do fármaco em estudo, ou seja, concentrações mais baixas de Espironolactona originavam um relaxamento menor que concentrações mais elevadas.

Na figura seguinte, que demonstra o efeito da Espironolactona na contração induzida por Phe, é possível verificar que nas artérias sem endotélio as percentagens de relaxamento não revelam grandes alterações com o aumento da concentração. Apenas no caso dos 100 μM é que se observa uma diferença mais significativa entre o efeito da Espironolactona e o efeito do solvente utilizado, etanol, no relaxamento da artéria.

No que diz respeito às artérias com endotélio constatou-se que a presença deste é muito importante para que a Espironolactona tenha um efeito mais acentuado sob o relaxamento da artéria, dado que em todas as concentrações se verifica uma grande diferença entre as percentagens de relaxamento de artérias com endotélio e sem endotélio.

Ainda nestas artérias com endotélio verifica-se que com o aumento da concentração de Espironolactona há um aumento na percentagem de relaxamento, sendo isto mais evidente após concentrações de 1, 10 e de 1000 em que se constata que há uma grande diferença entre o efeito da Espironolactona e o efeito do etanol.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

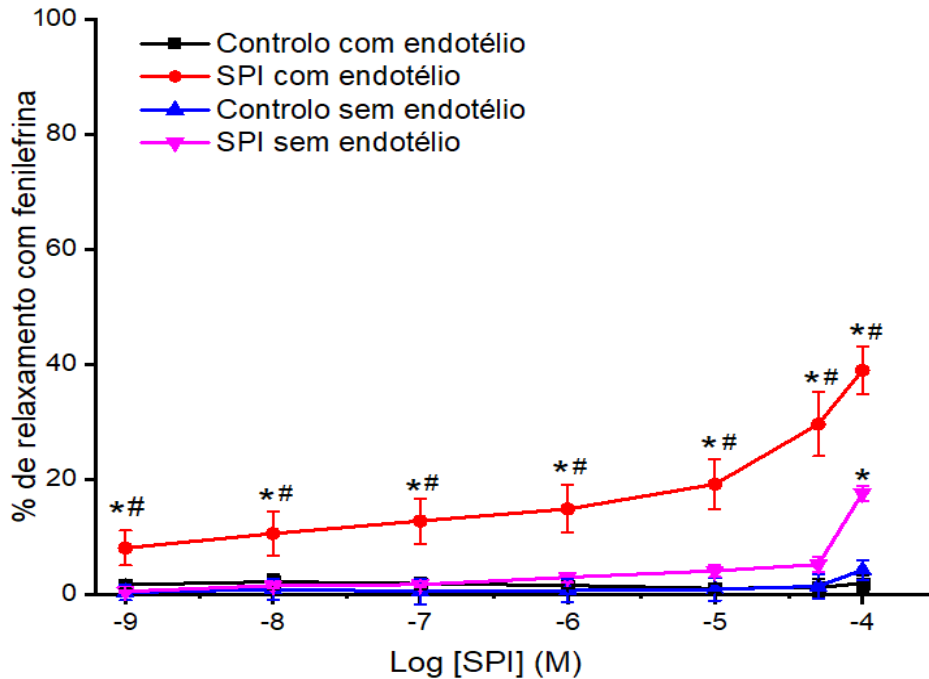


Figura 1 - Efeito da Espironolactona na contração induzida por fenilefrina em artéria aorta de rato com endotélio (linha vermelha) VS sem endotélio (linha rosa). Efeito do etanol na contração induzida por fenilefrina em artéria aorta de rato com endotélio (linha preta) VS sem endotélio (linha azul). Asteriscos representam diferenças entre as diferentes concentrações de Espironolactona (SPI) e as diferentes concentrações de etanol. Cardinais simbolizam diferenças entre o efeito da Espironolactona (SPI) em artérias com e sem endotélio.

Relativamente ao efeito da Espironolactona na contração provocada por NA, o qual está representado na figura abaixo, podemos constatar que à medida que se vão adicionando concentrações cumulativas de Espironolactona há um aumento na percentagem de relaxamento das artérias, sendo isto mais evidente para concentrações superiores a $1 \mu\text{M}$, onde se observa uma maior diferença entre o efeito do etanol e o efeito da Espironolactona no relaxamento das artérias. No que diz respeito à influência do endotélio no relaxamento da artéria, no caso deste agente contrátil constatamos que se verificam diferenças significativas na última concentração da substância em estudo.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

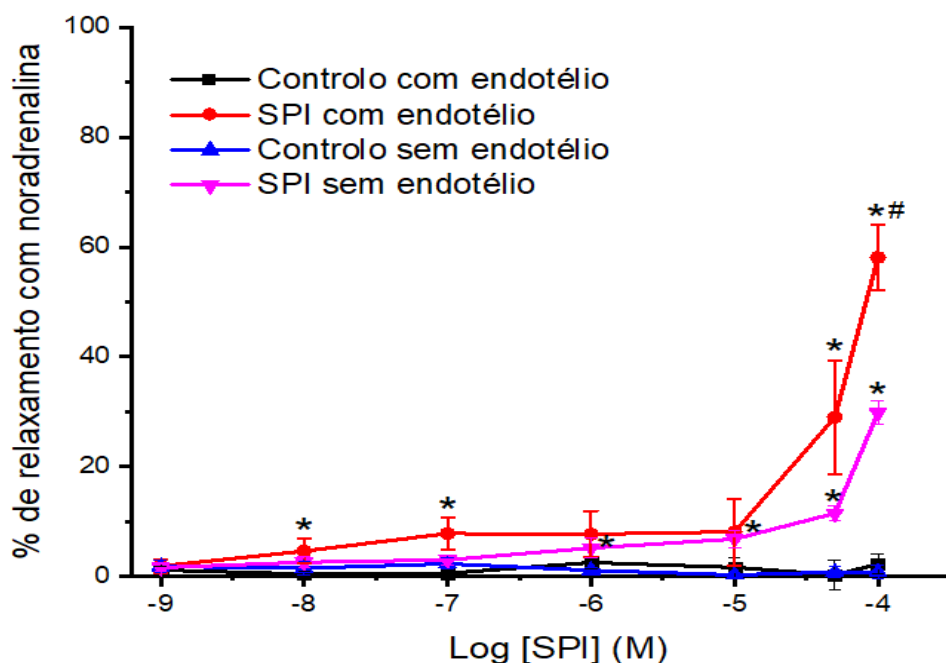


Figura 2 - Efeito da Espironolactona na contração induzida por noradrenalina em artéria aorta de rato com endotélio (linha vermelha) VS sem endotélio (linha rosa). Efeito do etanol na contração induzida por noradrenalina em artéria aorta de rato com endotélio (linha preta) VS sem endotélio (linha azul). Asteriscos representam diferenças entre as diferentes concentrações de Espironolactona (SPI) e as diferentes concentrações de etanol. Cardinais simbolizam diferenças entre o efeito da Espironolactona (SPI) em artérias com e sem endotélio.

Quanto ao efeito induzido pela Espironolactona na contração provocada pelo KCL verificámos que, tanto na artéria com endotélio como na artéria sem endotélio, o aumento da percentagem de relaxamento é muito evidente e a diferença entre o efeito da Espironolactona e o efeito do etanol é estatisticamente significativo.

Relativamente a diferenças que estejam relacionadas com a existência ou não de endotélio constata-se que a presença deste só interfere com o efeito da Espironolactona na última concentração, em todas as outras, as percentagens de relaxamento em artérias com e sem endotélio são muito semelhantes.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

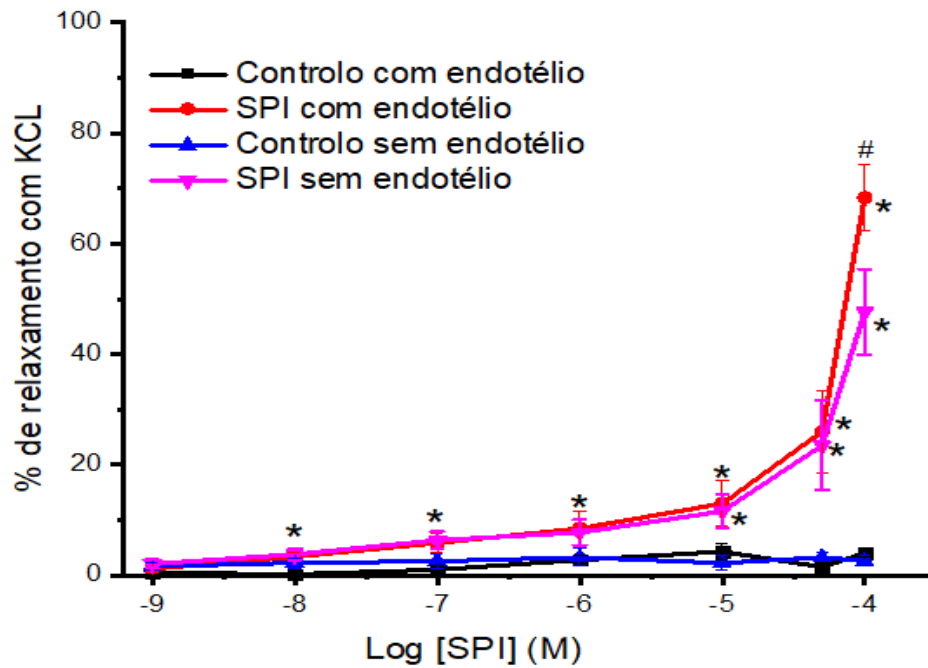


Figura 3 - Efeito da Espironolactona na contração induzida por cloreto de potássio em artéria aorta de rato com endotélio (linha vermelha) VS sem endotélio (linha rosa). Efeito do etanol na contração induzida por KCL em artéria aorta de rato com endotélio (linha preta) VS sem endotélio (linha azul). Asteriscos representam diferenças entre as diferentes concentrações de Espironolactona (SPI) e as diferentes concentrações de etanol. Cardeais simbolizam diferenças entre o efeito da Espironolactona (SPI) em artérias com e sem endotélio.

4.2 Efeito da Espironolactona na viabilidade da linha celular A7R5

Observando a figura apresentada abaixo é possível constatar que no caso das primeiras concentrações a viabilidade não é afetada pois não se verificam grandes diferenças em relação ao controle. No que diz respeito às concentrações de 100 μM , 500 μM e 1000 μM , o mesmo já não se observa uma vez que estas já apresentam diferenças significativas quando comparadas com o controle.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

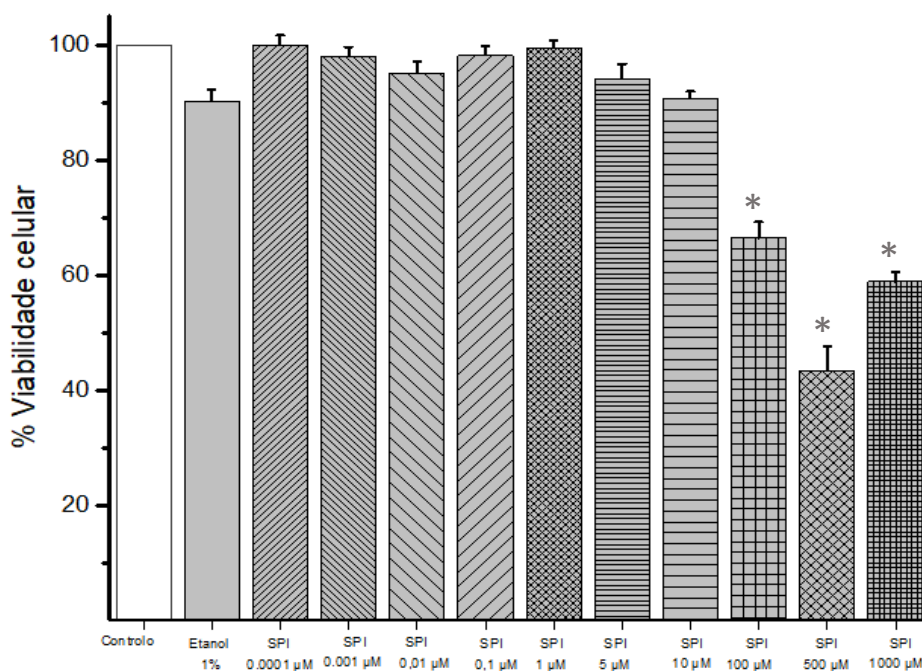


Figura 4 - Efeito das diferentes concentrações de Espironolactona na viabilidade celular da artéria embrionária de rato. Cada barra representa o valor médio e a linha vertical mostra o erro padrão associado a este. Os asteriscos representam as diferenças significativas de cada concentração relativamente ao controlo.

5. Discussão

A Espironolactona é um diurético poupador de potássio, pois o bloqueio dos efeitos da aldosterona promove a diminuição da secreção de potássio pelos túbulos, levando ao aumento da concentração deste ião no líquido extracelular [17]. Contudo, alguns estudos sugeriram que a Espironolactona também se comporta como um disruptor endócrino, e que atua nos recetores de progesterona e androgénio. [22]

Neste sentido, o principal objetivo deste trabalho foi então estudar o efeito da Espironolactona a nível vascular. Para alcançar isto recorreremos a duas técnicas; banho de órgãos, onde foi analisado o efeito da substância em estudo na contractilidade das artérias aortas de rato; e ensaio MTT, através do qual estudámos a toxicidade do fármaco e consequente efeito deste na viabilidade celular.

No que diz respeito à técnica de banho de órgãos, os anéis aórticos foram submetidos a diferentes agentes contráteis e uma vez contraídos, concentrações cumulativas de Espironolactona foram adicionadas, de forma a estudar a influência desta na contractilidade da artéria perante cada agente contrátil.

Recorrendo a esta técnica um dos efeitos que foi estudado para além do efeito de cada agente contrátil, foi o efeito da presença de endotélio no relaxamento provocado pela Espironolactona. Há partida seria de esperar que a existência do endotélio influenciasse o relaxamento das artérias, uma vez que este liberta várias substâncias que atuam a este nível, tais como o NO e o EDHF que são fatores vasoativos e promovem o relaxamento [56, 57]. O que se veio a verificar com este trabalho, pois o efeito da Espironolactona sob a artéria aorta é mais notável nas artérias com endotélio do que nas artérias sem endotélio.

No entanto, embora se verifique que o relaxamento é maior nas artérias com endotélio, a remoção deste não impede que haja algum relaxamento. A Espironolactona consegue mesmo assim provocar efeito relaxante na artéria aorta, o que comprova que parte do efeito exercido por esta, é realizado diretamente nas células musculares lisas e não só sobre a libertação de fatores derivados do endotélio, tal como acontece em relaxamentos provocados por esteroides e o que está de acordo com o estudo de Peruskia et. Al [58]

Relativamente ao efeito de cada agente contrátil, a resposta da artéria à ação da Espironolactona não foi a mesma para todos os agentes contráteis, verificou-se que perante o agente contrátil KCL a resposta foi bem mais acentuada, obteve-se um maior relaxamento quando em comparação com os outros dois agentes contráteis utilizados.

Todas estas diferenças podem ser facilmente entendidas se tivermos em conta que cada agente contrátil tem o seu mecanismo de ação vascular, uns podem atuar através de canais operados por voltagem, outros atuar através de canais operados por recetor e outros atuar mais através de mecanismos intracelulares. [49]

Quando trabalhamos com o KCL estamos a estudar o efeito nos canais de cálcio operados por voltagem, a artéria contrai porque este agente contrátil desencadeia uma despolarização que conduz à ativação dos canais de cálcio operados por voltagem, tipo L. [48] Assim, a despolarização da membrana que conduz à contração arterial não é tão afetada pela libertação de NO, contrariamente ao observado para a fenilefrina. O efeito do nosso diurético na contração induzida pelo KCL é menos afetado pela presença de endotélio, uma vez que a contração provocada por este agente contrátil não depende da presença ou não de endotélio.

O facto de neste caso se ter verificado uma maior resposta da artéria à ação da Espironolactona em comparação com os outros agentes contráteis, está de acordo com Dacquet et. Al, que estudou o efeito da Espironolactona nos canais de cálcio, esta substância em estudo atua diretamente por meio dos canais de cálcio, provoca a inibição dos canais lentos de cálcio e diminui os canais de cálcio disponíveis para abertura, promovendo assim o relaxamento da artéria. [59]

Este mecanismo de atuação da Espironolactona vai de encontro ao mecanismo de atuação da testosterona, pois segundo Hall et. Al e Lorigo et. Al, a testosterona também provoca o relaxamento ao atuar sobre os canais lentos de cálcio; identificando-se assim mais uma semelhança nos comportamentos das duas substâncias. [60-62]

Em relação à fenilefrina, o efeito da Espironolactona ao nível do relaxamento da artéria é muito inferior quando em comparação com o caso do KCL, o que se deve ao facto da interação da fenilefrina com os canais de cálcio ser de forma mais indireta. Este agente contrátil é um agonista seletivo do recetor α_1 , membro da superfamília de recetores que se encontram associados à proteína G. Da ativação deste recetor α_1 e consequente ativação da PLC que leva à quebra do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2) em inositol trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG), resulta uma interação com canais de cálcio do retículo sarcoplasmático por parte do IP_3 e que conduz por sua vez à contração do músculo liso. [48, 63]

Neste caso, os mecanismos que provocam relaxamento arterial são mecanismos intracelulares como a produção de NO e ativação da PKG, o que nos permite constatar que há uma dependência da presença de endotélio. Uma produção maior de óxido nítrico por parte das células endoteliais vai levar a uma maior ativação da PKG que por sua vez vai atuar ao nível dos canais de potássio e que por consequência vai conduzir ao relaxamento da artéria. [64]

No que diz respeito à NA, esta para além de atuar nos diferentes tipos de recetores adrenérgicos, causando a vasoconstrição mediante ligação aos recetores adrenérgicos α_1 e interagindo assim indiretamente com canais de cálcio, também promove diretamente o influxo de cálcio através de canais operados por voltagem e de canais operados por recetor, contudo este segundo modo de atuação não tem grande contributo para a resposta contrátil [65] e por este motivo se verifica uma menor resposta da artéria à ação da Espironolactona quando em comparação com o caso do KCL.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Quando em comparação com o caso do agente contrátil Phe, verifica-se que no caso da NA há um maior relaxamento da artéria, o que pode ser consequência desta atuar não só ao nível dos recetores adrenérgicos α_1 como também ao nível dos recetores β_1 e β_2 , que ao estarem acoplados à proteína Gs levam a uma ativação da adenilato ciclase, a um consequente aumento da concentração intracelular de AMPc e que conduz a vasodilatação [65]. Assim, pode estar a ocorrer uma sinergia entre o efeito causado pela atuação da NA ao nível dos recetores β_1 e β_2 e o efeito causado pela espironolactona, explicando então o facto de haver um maior relaxamento com NA do que com Phe.

Em relação ao ensaio de viabilidade celular (MTT), incubámos as células da linha celular A7R5 com o fármaco em estudo por um período de 24h de forma a estudar o efeito da Espironolactona na viabilidade da linha celular A7R5.

Analisando o efeito das diversas concentrações de Espironolactona na viabilidade celular e comparando-o com o efeito do controlo, é possível verificar que a viabilidade da linha celular A7R5 é muito mais afetada nas três últimas concentrações. Assim, através deste ensaio conseguimos também ter uma ideia mais clara em relação ao carácter de disruptor endócrino da Espironolactona, pois tal como é característico dos disruptores endócrinos [66], este fármaco apresenta uma curva de dose-resposta não monotónica, a toxicidade para as células não aumenta à medida que aumenta a concentração, não se verifica um aumento do efeito tóxico com o aumento da concentração, a segunda concentração mais alta provoca maior diminuição na proliferação celular que a concentração mais alta.

6. Conclusão

A realização deste estudo permitiu-nos observar o comportamento da Espironolactona a nível vascular e para além disso analisar se esta substância desempenha realmente um papel de disruptor endócrino.

Através da análise e discussão dos resultados obtidos no banho de órgãos é possível concluir que a Espironolactona apesar de ser capaz de atuar por mais do que um mecanismo, um dependente de endotélio e outro independente de endotélio, o seu efeito vasorelaxante deve-se principalmente à interação com os canais lentos de cálcio.

O facto da Espironolactona ter também um efeito vasorelaxante em artérias sem endotélio, interagindo diretamente com as células musculares lisas, revela que esta substância desencadeia um efeito similar aos estrogénios, o que nos leva a concluir que pode comportar-se como um disruptor endócrino ao nível cardiovascular. [50,51]

Os resultados obtidos com o ensaio de viabilidade celular MTT permitem-nos também ter uma melhor noção do carácter de disruptor endócrino deste fármaco, pois este revela um comportamento não monotónico, comportamento este que é característico dos disruptores endócrinos.

Para uma melhor averiguação e compreensão do possível efeito de disruptor endócrino da Espironolactona urge agora a necessidade de estudos futuros que explorem melhor o mecanismo de atuação e o comportamento ao nível de células arteriais humanas, recorrendo por exemplo a técnicas como o *Patch Clamp* e o banho de órgão com artérias umbilicais humanas.

7. Referências bibliográficas

- [1] C. Preda, M. C. Ungureanu, and C. Vulpoi, "Endocrine Disruptors in the Environment and Their Impact on Human Health," *Environmental Engineering and Management Journal*, vol. 11, pp. 1697-1706, 2012.
- [2] E. Diamanti-Kandarakis, J. P. Bourguignon, L. C. Giudice, R. Hauser, G. S. Prins, A. M. Soto, *et al.*, "Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement," *Endocr Rev*, vol. 30, pp. 293-342, Jun 2009.
- [3] A. G. Kirkley and R. M. Sargis, "Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk," *Curr Diab Rep*, vol. 14, p. 494, Jun 2014.
- [4] S. Sabir, M. F. Akhtar, and A. Saleem, "Endocrine disruption as an adverse effect of non-endocrine targeting pharmaceuticals," *Environ Sci Pollut Res Int*, vol. 26, pp. 1277-1286, Jan 2019.
- [5] E. R. Kabir, M. S. Rahman, and I. Rahman, "A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health," *Environ Toxicol Pharmacol*, vol. 40, pp. 241-58, Jul 2015.
- [6] S. De Coster and N. van Larebeke, "Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action," *J Environ Public Health*, vol. 2012, p. 713696, 2012.
- [7] J. Annamalai and V. Namasivayam, "Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife," *Environ Int*, vol. 76, pp. 78-97, Mar 2015.
- [8] S. Scsukova, E. Rollerova, and A. Bujnakova Mlynarcikova, "Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer," *Reprod Biol*, vol. 16, pp. 243-254, Dec 2016.
- [9] M. Beszterda and R. Franski, "Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health," *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, vol. 24, pp. 88-95, 2018.
- [10] F. C. Brandão, M. P. Tagiari, M. A. S. Silva, L. F. Bertj, and H. K. Stulzer, "Physical-chemical characterization and quality control of spironolactone raw material samples," *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 42, pp. 368-376, 2008.
- [11] E. M. Williams, R. E. Katholi, and M. R. Karambelas, "Use and side-effect profile of spironolactone in a private cardiologist's practice," *Clin Cardiol*, vol. 29, pp. 149-53, Apr 2006.
- [12] G. Colussi, C. Catena, and L. A. Sechi, "Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension," *J Hypertens*, vol. 31, pp. 3-15, Jan 2013.
- [13] D. A. Sica, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis," *Heart Fail Rev*, vol. 10, pp. 23-9, Jan 2005.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

- [14] A. A. Manolis, T. A. Manolis, H. Melita, and A. S. Manolis, "Spotlight on Spironolactone Oral Suspension for the Treatment of Heart Failure: Focus on Patient Selection and Perspectives," *Vasc Health Risk Manag*, vol. 15, pp. 571-579, 2019.
- [15] N. Takamura, T. Maruyama, S. Ahmed, A. Suenaga, and M. Otagiri, "Interactions of aldosterone antagonist diuretics with human serum proteins," *Pharm Res*, vol. 14, pp. 522-6, Apr 1997.
- [16] G. G. Briggs and R. K. Freeman, *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk: Tenth edition*, 2014.
- [17] M. Casavant, "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Digital Edition," *Jama-journal of The American Medical Association - JAMA-J AM MED ASSN*, vol. 295, pp. 2791-2792, 06/21 2006.
- [18] J. Yang and M. J. Young, "Mineralocorticoid receptor antagonists-pharmacodynamics and pharmacokinetic differences," *Curr Opin Pharmacol*, vol. 27, pp. 78-85, Apr 2016.
- [19] R. Rocha and G. H. Williams, "Rationale for the use of aldosterone antagonists in congestive heart failure," *Drugs*, vol. 62, pp. 723-31, 2002.
- [20] M. Lainscak, F. Pelliccia, G. Rosano, C. Vitale, M. Schiariti, C. Greco, *et al.*, "Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone," *International Journal of Cardiology*, vol. 200, pp. 25-29, 2015.
- [21] T. R. Marcy and T. L. Ripley, "Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 63, pp. 49-58, 2006.
- [22] A. Yemisci, A. Gorgulu, and S. Piskin, "Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 19, pp. 163-166, 2005.
- [23] L. Loriaux, R. Menard, A. Taylor, J. Pita, and R. Santen, "Spironolactone and endocrine dysfunction," *Ann Intern Med*, vol. 85, pp. 630-6, Nov 1976.
- [24] P. Corvol, A. Michaud, J. Menard, M. Freifeld, and J. Mahoudeau, "Antiandrogenic Effect of Spirolactones: Mechanism of Action," *Endocrinology*, vol. 97, pp. 52-58, 1975.
- [25] P. Ye, T. Yamashita, D. Pollock, H. Sasano, and W. Rainey, "Contrasting Effects of Eplerenone and Spironolactone on Adrenal Cell Steroidogenesis," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 41, pp. 35-39, 2008.
- [26] B. J. Barnes and P. A. Howard, "Eplerenone: A Selective Aldosterone Receptor Antagonist for Patients with Heart Failure," *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 39, pp. 68-76, 2005.
- [27] F. A. Larik, A. Saeed, D. Shahzad, M. Faisal, H. El-Seedi, H. Mehfooz, *et al.*, "Synthetic approaches towards the multi target drug spironolactone and its potent analogues/derivatives," *Steroids*, vol. 118, pp. 76-92, 2017.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

- [28] S. M. Garthwaite and E. G. McMahon, "The evolution of aldosterone antagonists," *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 217, pp. 27-31, 2004.
- [29] A. A. Manolis, T. A. Manolis, H. Melita, and A. S. Manolis, "Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: an Efficacy and/or Cost or Just a Men's Issue?," *Current Hypertension Reports*, vol. 21, 2019.
- [30] L. Liu, B. Xu, and Y. Ju, "Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials," *Clinical and Experimental Hypertension*, vol. 39, pp. 257-263, 2017.
- [31] J. Lachaine, C. Beauchemin, and E. Ramos, "Use, tolerability and compliance of spironolactone in the treatment of heart failure," *BMC Clinical Pharmacology*, vol. 11, 2011.
- [32] J. Ouzan, C. Perault, A. M. Lincoff, E. Carre, and M. Mertes, "The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension," *American Journal of Hypertension*, vol. 15, pp. 333-339, 2002.
- [33] M. Rameshrad, H. Babaei, Y. Azarmi, and D. F. Fouladi, "Rat aorta as a pharmacological tool for in vitro and in vivo studies," *Life Sciences*, vol. 145, pp. 190-204, 2016.
- [34] D. L. Kroetz and D. C. Zeldin, "Cytochrome P450 pathways of arachidonic acid metabolism," *Curr Opin Lipidol*, vol. 13, pp. 273-83, Jun 2002.
- [35] S. Smajilovic, J. L. Hansen, T. E. H. Christoffersen, E. Lewin, S. P. Sheikh, E. F. Terwilliger, et al., "Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 348, pp. 1215-1223, 2006.
- [36] S. S. Rensen, P. A. Doevendans, and G. J. van Eys, "Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity," *Neth Heart J*, vol. 15, pp. 100-8, 2007.
- [37] B. E. Sumpio, J. Timothy Riley, and A. Dardik, "Cells in focus: endothelial cell," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 34, pp. 1508-1512, 2002.
- [38] A. Sandoo, J. J. van Zanten, G. S. Metsios, D. Carroll, and G. D. Kitas, "The endothelium and its role in regulating vascular tone," *Open Cardiovasc Med J*, vol. 4, pp. 302-12, Dec 23 2010.
- [39] A. S. Storch, J. D. d. Mattos, R. Alves, I. d. S. Galdino, and H. N. M. Rocha, "Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications," *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2017.
- [40] G.-J. Chang, T.-P. Lin, Y.-S. Ko, and M.-S. Lin, "Endothelium-dependent and -independent vasorelaxation induced by CIJ-3-2F, a novel benzyl-furoquinoline with antiarrhythmic action, in rat aorta," *Life Sciences*, vol. 86, pp. 869-879, 2010.
- [41] A. Calver, J. Collier, and P. Vallance, "Nitric oxide and cardiovascular control," *Exp Physiol*, vol. 78, pp. 303-26, May 1993.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

- [42] J. F. Arnal, A. T. Dinh-Xuan, M. Pueyo, B. Darblade, and J. Rami, "Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology," *Cell Mol Life Sci*, vol. 55, pp. 1078-87, Jul 1999.
- [43] C. J. Garland, C. R. Hiley, and K. A. Dora, "EDHF: spreading the influence of the endothelium," *British Journal of Pharmacology*, vol. 164, pp. 839-852, 2011.
- [44] J. A. Mitchell, F. Ali, L. Bailey, L. Moreno, and L. S. Harrington, "Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium," *Exp Physiol*, vol. 93, pp. 141-7, Jan 2008.
- [45] G. P. Chen, Y. Ye, L. Li, Y. Yang, A. B. Qian, and S. J. Hu, "Endothelium-independent vasorelaxant effect of sodium ferulate on rat thoracic aorta," *Life Sci*, vol. 84, pp. 81-8, Jan 16 2009.
- [46] M. M. Sellers and J. N. Stallone, "Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 294, pp. H1978-86, May 2008.
- [47] A. Bouallegue, G. B. Daou, and A. K. Srivastava, "Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells," *Curr Vasc Pharmacol*, vol. 5, pp. 45-52, Jan 2007.
- [48] X. Li, G. P. Chen, L. Li, K. J. Wang, B. Q. Zhang, and S. J. Hu, "Dual effects of sodium aescinate on vascular tension in rat thoracic aorta," *Microvasc Res*, vol. 79, pp. 63-9, Jan 2010.
- [49] M. Mariana, J. Feiteiro, and E. Cairrao, "Cardiovascular Response of Rat Aorta to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP) Exposure," *Cardiovasc Toxicol*, vol. 18, pp. 356-364, Aug 2018.
- [50] E. Alvarez, E. Cairrao, M. Morgado, C. Morais, and I. Verde, "Testosterone and cholesterol vasodilation of rat aorta involves L-type calcium channel inhibition," *Adv Pharmacol Sci*, vol. 2010, p. 534184, 2010.
- [51] E. Cairrao, E. Alvarez, J. M. Carvas, A. J. Santos-Silva, and I. Verde, "Non-genomic vasorelaxant effects of 17beta-estradiol and progesterone in rat aorta are mediated by L-type Ca²⁺ current inhibition," *Acta Pharmacol Sin*, vol. 33, pp. 615-24, May 2012.
- [52] M. Lorigo, C. Quintaneiro, M. C. Lemos, J. Martinez-de-Oliveira, L. Breitenfeld, and E. Cairrao, "UV-B Filter Octylmethoxycinnamate Induces Vasorelaxation by Ca(2+) Channel Inhibition and Guanylyl Cyclase Activation in Human Umbilical Arteries," *Int J Mol Sci*, vol. 20, Mar 19 2019.
- [53] J. Van Meerloo, G. Kaspers, and J. Cloos, "Cell sensitivity assays: The MTT assay," *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, vol. 731, pp. 237-45, 03/24 2011.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

- [54] A. Bahuguna, I. Khan, V. K. Bajpai, and S. C. Kang, "MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug," *Bangladesh Journal of Pharmacology*, vol. 12, p. 8, 2017.
- [55] S. Gloria, J. Marques, J. Feiteiro, H. Marcelino, I. Verde, and E. Cairrao, "Tributyltin role on the serotonin and histamine receptors in human umbilical artery," *Toxicol In Vitro*, vol. 50, pp. 210-216, Aug 2018.
- [56] E. Demirel and R. K. Turker, "Effect of endothelium on phenylephrine-induced contraction in the rat isolated aortic strips," *Pharmacology*, vol. 38, pp. 34-9, 1989.
- [57] E. Demirel, F. Hindioglu, Z. S. Ercan, and R. K. Türker, "Endothelium modulates the effects of α -adrenoceptor agonists in vascular smooth muscle," *General Pharmacology: The Vascular System*, vol. 20, pp. 89-93, 1989.
- [58] M. Perusquia, R. Hernández, M. A. Morales, M. G. Campos, and C. M. Villalón, "Role of endothelium in the vasodilating effect of progestins and androgens on the rat thoracic aorta," *General Pharmacology: The Vascular System*, vol. 27, pp. 181-185, 1996.
- [59] C. Dacquet, G. Loirand, C. Mironneau, J. Mironneau, and P. Pacaud, "Spironolactone inhibition of contraction and calcium channels in rat portal vein," *Br J Pharmacol*, vol. 92, pp. 535-44, Nov 1987.
- [60] J. Hall, R. D. Jones, T. H. Jones, K. S. Channer, and C. Peers, "Selective inhibition of L-type Ca^{2+} channels in A7r5 cells by physiological levels of testosterone," *Endocrinology*, vol. 147, pp. 2675-80, Jun 2006.
- [61] M. Lorigo, M. Mariana, N. Oliveira, M. C. Lemos, and E. Cairrao, "Vascular Pathways of Testosterone: Clinical Implications," *J Cardiovasc Transl Res*, vol. 13, pp. 55-72, Feb 2020.
- [62] M. Lorigo, M. Mariana, M. C. Lemos, and E. Cairrao, "Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view," *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 196, p. 105496, Feb 2020.
- [63] N. R. Tykocki, E. M. Boerman, and W. F. Jackson, "Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles," *Compr Physiol*, vol. 7, pp. 485-581, Mar 16 2017.
- [64] M. Morgado, E. Cairrao, A. J. Santos-Silva, and I. Verde, "Cyclic nucleotide-dependent relaxation pathways in vascular smooth muscle," *Cell Mol Life Sci*, vol. 69, pp. 247-66, Jan 2012.
- [65] J. Feiteiro, M. Mariana, S. Gloria, and E. Cairrao, "Inhibition of L-type calcium channels by Bisphenol A in rat aorta smooth muscle," *J Toxicol Sci*, vol. 43, pp. 579-586, 2018.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

- [66] F. Lagarde, C. Beausoleil, S. M. Belcher, L. P. Belzunces, C. Emond, M. Guerbet, *et al.*, "Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment," *Environ Health*, vol. 14, p. 13, Feb 11 2015.

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Atualmente, a farmácia comunitária é um dos principais contactos do utente com o sistema nacional de saúde (SNS). É dos locais com maior proximidade dos utentes e que oferece diversos serviços à população, entre os quais aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico, demarcando-se assim de outras instituições do SNS. [1,2]

A farmácia comunitária é um espaço de especial importância. Não tem só o simples papel de dispensar medicamentos ao utente, tem também um papel muito relevante no que diz respeito à minimização dos riscos associados aos medicamentos e à sensibilização e educação da população, contribuindo assim para a diminuição da sobrecarga nas urgências hospitalares. [3]

Cada vez mais, a atividade e a preocupação do farmacêutico centram-se no bem-estar do utente e na qualidade dos serviços prestados. Este promotor de saúde deve ir além do ato de dispensa, deve também assumir um papel na promoção da adesão à terapêutica e no uso racional do medicamento. [1]

Este relatório tem como objetivo descrever a aprendizagem feita no decorrer do estágio em farmácia comunitária, no período de 4 de fevereiro a 13 de março e de 25 de maio a 28 de agosto, realizado na farmácia Modelar do Teixoso sob orientação da farmacêutica Diana Marinho Lopes e sob supervisão do diretor técnico João Paiva.

2. Caracterização e organização da farmácia

2.1 Localização

A farmácia Modelar situada na rua João de Deus, nº 38 Vila do Teixoso, concelho da Covilhã, encontra-se aberta desde o ano de 1948 e é a única farmácia existente na vila.

2.2 Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da farmácia Modelar abrange os sete dias da semana, de segunda a sexta-feira encontra-se aberta das 9-13h e das 14:30-19:30h, aos sábados das 9-13h e nos domingos e feriados das 10-13h, respeitando assim o horário de funcionamento de 44h mínimas semanais obrigatórias, critério estabelecido pela Portaria n.º 277/2012. [4]

2.3 População

Dada a sua localização numa zona rural, a população de utentes que costuma frequentar a farmácia é maioritariamente idosa, e devido ao facto de se encontrar num concelho onde outrora existiram fábricas de lanifícios, muitos dos utentes são antigos operários dessas fábricas.

2.4 Recursos humanos

No que aos recursos humanos diz respeito, a farmácia Modelar dispõe de um quadro farmacêutico e de um quadro não farmacêutico.

Do quadro farmacêutico fazem parte duas farmacêuticas (Dr. Tânia Correia e Dr. Diana Lopes) e o diretor técnico (Dr. João Paiva), do quadro não farmacêutico constam também três elementos, que são dois técnicos de farmácia (Sr. José Paiva e Sra. Cristina Paiva) e um contabilista certificado (Sr. Álvaro Mingote).

As funções e responsabilidades de cada elemento da equipa técnica estão definidas de acordo com o artigo 21º do decreto-Lei n.º 75/2016 de 8 de novembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.

O diretor técnico deve assumir a responsabilidade por todos os atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir o cumprimento das regras inerentes à prática farmacêutica; informar e assegurar a prestação de esclarecimentos acerca do modo mais correto de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; certificar-se de que os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) só são dispensados na ausência de receita em situações excecionais e devidamente justificadas; garantir que a farmácia cumpre e respeita todos os requisitos de segurança, higiene e aprovisionamento. [5]

O técnico de farmácia é responsável por atendimento e aconselhamento ao público sob supervisão dos farmacêuticos, gestão, receção e armazenamento de encomendas, gestão de

stocks e de prazos de validade, fecho de caixa, medições de parâmetros bioquímicos e controlo das condições da farmácia.

2.5 Sistema informático

O sistema informático usado pela farmácia Modelar é o Sifarma®, desenvolvido pela Glintt® e que é uma ferramenta de grande relevância no apoio às diversas tarefas realizadas na farmácia. Como responsável pela manutenção e ajuda no caso de problemas técnicos temos a Glintt®. [6]

Durante o meu estágio verifiquei que a farmácia estava numa fase de transição pois encontrava-se a utilizar as duas versões informáticas do Sifarma, a versão mais atualizada do programa (Sifarma.MA) e o Sifarma 2000, uma vez que a nova versão ainda não possui todas as funcionalidades e vai estar integrada com o software já existente.

Entre outras vantagens, o Sifarma.MA permite uma gestão mais eficiente do tempo com o utente. Consegue-se facilmente gerir vários utentes num mesmo atendimento, as faturas e os modos de pagamento. Tem também um *layout* mais intuitivo.

Com este sistema informático é possível fazer um controlo e uma gestão de todos os produtos, desde a gestão de encomendas (permite fazer encomendas diárias com base nos *stocks* máximos e mínimos, e no caso de produtos que se tenham esgotado ou não tenham *stock* definido é possível fazer encomendas instantâneas), gestão de *stocks* (gerar sugestões de encomendas diárias tendo como base o *stock* mínimo e máximo pré-estabelecido para cada produto), controlo de validades, receção de encomendas e etiquetagem de produtos de venda livre.

O Sifarma encontra-se assim dividido em vários módulos, módulo da gestão de encomendas, o módulo de receção de encomendas, o de gestão de produtos, o de atendimento e o de utentes.

No módulo de atendimento é possível fazer a separação entre produtos de venda livre não comparticipados e MSRM comparticipados ou não.

No Sifarma 2000 é permitida a realização de vendas suspensas, isto é dispensar MSRM sem a apresentação da receita médica, com a condição de que a mesma será posteriormente apresentada.

No Sifarma.MA, todos os produtos sujeitos a receita médica são passíveis de ser comparticipados, e não há a distinção entre vendas “normais” e suspensas.

Este módulo ainda fornece informações de carácter científico referentes a cada produto, como por exemplo, grupo terapêutico, indicações terapêuticas, a posologia mais indicada, composição quantitativa e qualitativa, efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas (estando estas divididas em leves, graves ou muito graves).

No que diz respeito ao módulo de utentes é permitido criar fichas de utentes onde ficam registados vários dados dos mesmos. Esta funcionalidade é uma mais valia, uma vez que ajuda, nomeadamente, na identificação dos medicamentos que o utente costuma levar, mas dos quais não sabe o nome nem consegue descrever as embalagens; e para além disto também permite um melhor acompanhamento farmacoterapêutico.

2.6 Equipamentos

A farmácia Modelar contém um vasto conjunto de equipamentos que são fundamentais para o seu bom funcionamento, dispõe de material de laboratório (entre os quais balanças, varetas, espátulas, vidros de relógio, gobelés, provetas, placas de mármore), equipamentos de comunicação e informática (como por exemplo telefones, fax, computadores, leitores óticos, leitores de cartão do cidadão, impressoras de talões, impressoras de etiquetas), equipamentos de segurança (tais como sistema de videovigilância, alarmes e extintores de

incêndio), termohigrometros e instrumentos de medição de parâmetros bioquímicos e tensão arterial. [7]

Em conformidade com as Boas Práticas para a Farmácia Comunitária, a garantia dos níveis de qualidade e segurança é da responsabilidade do diretor técnico, este profissional deve assegurar-se que os planos de calibração e de manutenção são respeitados. [1]

2.7 Espaço físico da farmácia

2.7.1 Espaço exterior

A Farmácia Modelar situa-se no rés-do-chão de um prédio habitacional e encontra-se devidamente identificada com um letreiro com a inscrição do nome da farmácia e com uma cruz verde iluminada durante o horário de funcionamento, tal como estipulado pelo artigo 28º do decreto-Lei n.º 75/2016 de 8 de novembro. [5]

Ao longo da fachada da farmácia estão também dispostas diversas informações, tais como o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento, as escalas de turno das farmácias da Covilhã, os serviços prestados pela farmácia, o número de alvará e a existência do livro de reclamações. [5]

No que diz respeito ao acesso à farmácia, está garantida a acessibilidade a todos os utentes, uma vez que a entrada da farmácia está ao nível do passeio e não existem quaisquer escadas ou desníveis que dificultem o acesso por parte de utentes com mobilidade reduzida e/ou portadores de deficiência. [3]

A fachada da farmácia, composta por duas montras envidraçadas, apresenta ainda *outdoors* e publicidade a alguns produtos que informam acerca de campanhas de saúde pública e que vão sendo mudados periodicamente consoante as campanhas em vigor.

2.7.2 Espaço interior

No que diz respeito ao espaço físico, a farmácia Modelar cumpre com o que está estabelecido pela deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho, dispõe das 5 divisões obrigatórias (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

e gabinete de atendimento personalizado) e ainda dispõe de uma divisão facultativa (gabinete da direção técnica). [8]

Na zona de atendimento ao público encontram-se quatro postos de atendimento distintos, bem separados uns dos outros e devidamente equipados com um computador, uma impressora que imprime os talões de faturação e que no caso de receitas manuais faz a impressão no verso das mesmas, e uma impressora de etiquetas com informações relativas à posologia. Devido às normas em vigor por causa da pandemia, um dos postos de atendimento encontra-se desativado.

Nesta área de atendimento e em local de livre acesso aos utentes encontram-se os suplementos alimentares, os produtos de dermocosmética e capilares. Existe ainda um aparelho que calcula o índice de massa corporal (IMC) do utente, um contentor da VALORMED e um equipamento de medição automática da pressão arterial.

Atrás do balcão de atendimento, encontram-se pomadas e cremes e produtos que saem com muita frequência, como por exemplo anti-inflamatórios, descongestionantes nasais, elixires bocais e produtos de higiene oral. Para além das estantes existem ainda expositores com material ortopédico, dispositivos médicos e produtos de puericultura.

Na área de armazenamento, encontram-se MSRM, MNSRM, produtos de ostomia, produtos naturais, material para a medição da glicemia, pensos e compressas, meias de compressão e medicamentos de uso veterinário (MUV). Existe ainda uma prateleira onde são colocados todos produtos em fim de validade (<4 meses).

Os produtos encontram-se organizados segundo a sua forma farmacêutica ou o local de aplicação, e dentro do mesmo grupo encontram-se ordenados por ordem alfabética e da dosagem menor para a maior.

No laboratório estão armazenadas as matérias primas e todo o material necessário para a produção de manipulados e para a reconstituição de preparações extemporâneas.

No gabinete de atendimento personalizado prestam-se diversos serviços, tais como administração de injetáveis, medição da pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico) e consultas de avaliação e revisão auditiva. Este espaço é também utilizado para realizar consulta farmacêutica com mais privacidade.

Os psicotrópicos e estupefacientes estão armazenados num armário de acesso restrito.

O gabinete de direção técnica é onde se tratam todos os assuntos administrativos e financeiros e onde se encontra guardada toda a documentação necessária para o bom funcionamento da farmácia (faturas de vendas de estupefacientes e psicotrópicos, receituário, documentos contabilísticos, notas de devolução, registos de temperatura e humidade).

Este espaço está equipado com uma secretária, um computador, uma impressora multifunções e com um armário onde para além de conter toda a documentação referida acima também contém bibliografia como por exemplo a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico e o Formulário Galénico Português (FGP).

No *backoffice*, a farmácia Modelar ainda dispõe de uma área de receção de encomendas que se encontra equipada com uma secretária, um computador com sistema informático Sifarma e um frigorífico para a conservação de alguns medicamentos termolábeis (como por exemplo, insulinas, vacinas e alguns colírios).

3. Informação e documentação científica

Devido ao facto da farmácia comunitária ser muitas vezes um dos primeiros contactos do utente com o sistema nacional de saúde, o farmacêutico deve apostar na sua formação contínua, procurando sempre atualizar os seus conhecimentos técnico científicos. [2] É muito importante que este se esteja sempre a atualizar, inovar e ajustar às novas exigências do mercado.

Neste sentido, a farmácia Modelar disponibiliza uma série de fontes bibliográficas aos seus profissionais, entre as quais a Farmacopeia Portuguesa, o *Symposium* Terapêutico, o FGP e o Índice Nacional Terapêutico. [3]

Para além desta documentação científica, existem também fontes de informação de carácter digital, como é o caso de artigos científicos, do SIFARMA e do Infomed (base de dados de medicamentos).

De forma complementar, existem ainda panfletos, folhetos informativos e revistas que para além de poderem ser consultados pelos profissionais de saúde, podem também ser fornecidos aos utentes juntamente com os medicamentos.

4. Gestão da farmácia comunitária

4.1 Seleção de fornecedores

Antes da escolha dos principais fornecedores temos de ter em conta uma série de fatores que condicionam esta seleção.

São vários os motivos que podem levar uma farmácia a escolher um determinado fornecedor em detrimento de outro, como por exemplo a periodicidade de entregas, a qualidade do serviço, a disponibilidade dos produtos, a política de devoluções, os preços praticados e os descontos concedidos.

Na farmácia Modelar o principal fornecedor é a Plural, existindo, no entanto, outros dois fornecedores que são a OCP e a Alliance Healthcare. É importante que a farmácia trabalhe com mais do que um fornecedor porque numa situação em que um determinado produto esteja esgotado no armazém principal temos sempre outros fornecedores a que podemos recorrer.

Para além da aquisição dos produtos aos armazenistas, a farmácia pode ainda adquiri-los por contacto direto com os laboratórios e/ou por intermédio de delegados comerciais, estes visitam regularmente a farmácia e apresentam as suas campanhas, promoções e propostas de aquisição dos seus produtos.

4.2 Critérios de aquisição de produtos

No processo de aquisição de produtos devem ser tidos em conta vários fatores e devem ser definidos vários critérios de forma a garantir que o *stock* é o adequado para satisfazer as necessidades dos utentes.

Entre os vários fatores que influenciam a aquisição de um produto por parte da farmácia, consideram-se os descontos oferecidos pelos laboratórios/fornecedores, a publicidade existente nos meios de comunicação, a existência do produto em *stock* e sua rotação mensal, o preço de venda ao público e a sazonalidade.

Outros dois fatores igualmente importantes e que também são tidos em conta são o tipo de utentes da farmácia (idade e condições económicas) e necessidades individuais dos utentes.

4.3 Elaboração de encomendas

Podem ser realizados quatro tipos de encomendas, encomendas diretas, instantâneas, diárias ou por via verde.

A encomenda direta é realizada quando se identificam benefícios para a farmácia, pois permite adquirir produtos a preços mais competitivos.

A designada encomenda instantânea é efetuada através do Sifarma e diretamente ao fornecedor, durante o atendimento quando estamos perante uma necessidade não satisfeita de um utente. É feita uma reserva no nome do utente e este é informado da data e hora prevista para a chegada do produto.

Para a encomenda diária, o Sifarma cria uma proposta de encomenda com todos os produtos que tenham atingido os stocks mínimos ou que tenham sido reservados. O responsável pelas encomendas confere e aprova ou altera essa proposta de encomenda consoante as necessidades da farmácia.

Na farmácia Modelar este tipo de encomenda é feito duas vezes ao dia, uma no final da manhã e outra ao final da tarde.

A utilização da via verde, esta é realizada quando se pretende garantir o fornecimento de medicamentos, cuja disponibilidade no mercado seja reduzida, num prazo máximo de 48 horas após a encomenda. [9]

Para além das encomendas que são efetuadas através do Sifarma ou através de delegados comerciais, é também possível fazer encomendas por via telefónica. Todas as encomendas realizadas fora do Sifarma devem ser prontamente registadas no mesmo, para não se encomendar *stock* em duplicado e se saber exatamente o que se encomendou.

4.4 Receção de encomendas e armazenamento

Na farmácia Modelar as encomendas são recebidas em dois momentos diferentes do dia, de manhã (as que foram feitas na tarde do dia anterior) e de tarde (as que foram feitas na manhã do próprio dia).

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Todas as encomendas chegam em caixas específicas com a identificação do fornecedor e sempre acompanhadas pela respetiva fatura ou guia de remessa, nesta devem constar informações como o número da fatura, o código nacional do produto (CNP), a data, a identificação do fornecedor, quantidade encomendada, quantidade fornecida, preço de venda ao público (PVP), preço de venda ao armazenista (PVA) e o preço de venda à farmácia (PVF).

Um dos primeiros passos que se deve ter quando chegam encomendas à farmácia é verificar a integridade das embalagens dos medicamentos e conferir que a encomenda está correta (destinatário, produtos e quantidades certas).

Para começar a receção propriamente dita deve-se abrir o Sifarma e proceder à seleção do menu “Receção de encomendas” onde estão presentes todas as encomendas que estão por rececionar. A cada encomenda está associado um código e muitas vezes na mesma fatura vêm várias encomendas do mesmo fornecedor, nestes casos temos de agrupar os vários códigos e gerar uma nova encomenda.

De seguida abrimos a encomenda e inserimos o número da fatura, o valor da mesma e o número de unidades encomendadas, uma vez aberta, passamos para a leitura ótica de todos os produtos através de um leitor de código de barras.

No decorrer da receção dos produtos devemos prestar atenção aos prazos de validade (devendo estes ser atualizados sempre que a validade do produto a rececionar seja inferior à dos produtos em *stock*), à possível existência de medicamentos termolábeis (devendo estes ser rececionados e arrumados o mais rápido possível) e aos PVP (devendo estes ser atualizados sempre que se verifiquem diferenças e não exista produto em *stock*, se pelo contrário o produto em questão existir em *stock* coloca-se um elástico em redor dos produtos com novos preços e estes são vendidos em ultimo).

Uma vez terminada a leitura ótica dos medicamentos deve-se conferir se a quantidade registada é igual à quantidade recebida, corrigir os PVF e os descontos e por fim conferir se o número de embalagens introduzidas e o total faturado correspondem ao que está indicado na fatura.

No caso dos suplementos alimentares, cosméticos e de outros medicamentos de venda livre é da responsabilidade da farmácia estipular os preços de cada produto consoante as margens de lucro e o PVF.

A partir do momento que esteja tudo conferido e que esteja tudo correto terminamos a receção da encomenda e resta-nos tratar dos produtos que por alguma razão não foram enviados, aparece uma listagem com todos esses produtos e temos a opção de voltar a

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

encomendar os produtos a outro fornecedor ou no caso de produtos que estão pendentes, esperar que venham na próxima encomenda.

Finalizada a receção da encomenda, etiquetam-se os produtos, identificam-se as reservas e procede-se à arrumação, seguindo os critérios first expired, first out (FEFO) e first in, first out (FIFO).

No que diz respeito às encomendas realizadas por via telefónica, o processo de receção apenas tem uma única diferença que é o facto da encomenda não se encontrar registada no menu “receção de encomendas”, temos de ser nós a criá-la para de seguida a podermos rececionar.

Esta foi uma das tarefas com que tive contacto logo desde os primeiros dias de estágio e permitiu ir-me familiarizando com os medicamentos existentes na farmácia e com o lugar de arrumação destes.

4.5 Estabelecimento de preços

No que diz respeito aos MSRM o estabelecimento de preços é da responsabilidade do Infarmed. O PVP destes medicamentos encontra-se definido por um decreto lei, o que quer dizer que já se encontra pré-estabelecido e já vem impresso na embalagem do medicamento. [10,11]

Relativamente aos produtos de venda livre é da competência da farmácia estabelecer os preços de venda. Estes são definidos com base na margem de lucro mais conveniente para a farmácia e tendo em conta o IVA dos produtos (6% ou 23%). Para limitar as margens de lucro às farmácias, o estado pode sempre emitir decretos-lei, portarias ou despachos, tal como aconteceu recentemente com o Despacho do Conselho de Ministros n.º 4699/2020 que limitou a percentagem de lucro de gel desinfetante, álcool etílico e equipamento de proteção individual a 15 %. [12]

4.6 Devoluções

Várias são as razões que podem levar a que um determinado produto tenha de ser devolvido, como por exemplo prazo de validade ultrapassado, prazo de validade curto, embalagem danificada, produto errado, recolha do produto do mercado ou suspensão da sua comercialização.

Para tal recorre-se ao Sifarma 2000, no módulo “devoluções”, e gera-se uma nota de devolução onde deve constar o distribuidor, o nome do produto em causa, a quantidade

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

que se quer devolver, o motivo da devolução e o número de fatura da encomenda de origem do mesmo.

De seguida deverão ser impressas 3 cópias dessa nota de devolução, uma delas fica arquivada na farmácia e as outras duas, após serem carimbadas e rubricadas, vão juntamente com o produto que se pretende devolver.

Depois da receção do produto por parte do fornecedor, cabe a este analisar a devolução e decidir se emite uma nota de crédito, devolvendo totalmente ou parcialmente o valor do produto, se substitui o produto por um novo ou por outro de igual valor ou decidir que não aceita a devolução, devendo a farmácia neste caso proceder à quebra do produto para que este saia do *stock*.

4.7 Gestão de *stocks*

Numa farmácia é fundamental haver um controlo e uma gestão rigorosa dos *stocks* para que não haja imobilização de capital em produtos que não são necessários e assim haver despesas por posse de *stocks* nem haver falta de produtos que são solicitados resultando em situações desagradáveis.

Não deve haver um *stock* elevado pois este poderá acarretar grandes perdas monetárias para a farmácia pelo facto de não se conseguir escoar o produto e este passar de validade, mas também não deverá haver um *stock* muito baixo porque este pode vir a não ser suficiente para satisfazer as necessidades dos utentes, comprometendo desta forma as vendas. Assim sendo é importante que exista um equilíbrio entre a quantidade de produtos encomendados e a quantidade de produtos dispensados.

Os *stocks* máximos e mínimos devem ser definidos tendo em conta a rotatividade e a sazonalidade dos produtos e é importante que sejam atualizados com frequência, consoante as campanhas mediáticas que vão existindo, pois, a dispensa de alguns produtos é muito sensível às ações de marketing.

Para ajudar neste processo de gestão de *stocks* podemos sempre recorrer ao Sifarma 2000 e ao Sifarma Gest que permite analisar e estudar a rotatividade de um produto pois todos os movimentos quer sejam de entrada ou de saída encontram-se lá registados.

4.8 Controlo de prazos de validade

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

O controlo dos prazos de validade é uma tarefa que deve ser realizada em três momentos, aquando da receção de recomendações, no fim de cada mês e na realização dos inventários.

O controlo aquando da receção de encomendas consiste na verificação da validade de cada um dos produtos recebidos. O prazo de validade que se encontra na embalagem em receção deve ser introduzido no sistema sempre que o *stock* do produto se encontrar a zero ou a validade deste for inferior à validade registada no programa.

No fim de cada mês, o levantamento e controlo dos prazos de validade é feito através de uma listagem de produtos cujo prazo de validade é igual ou inferior a quatro meses. Sempre que o produto apresente uma validade superior aquela que está indicada na listagem, esse prazo é apontado para posterior atualização do Sifarma. No caso do produto ter uma validade que coincida com a que está na listagem, ou seja sempre que tenha um prazo de validade igual ou inferior a quatro meses, esse produto é colocado numa prateleira à parte para mais tarde se efetuar a sua devolução ao fornecedor.

4.9 Controlo da temperatura e da humidade

De forma a garantir as condições adequadas para a conservação dos produtos, a farmácia Modelar dispõe de dois termohigrometros, estando um localizado no interior do frigorífico.

Todas as sextas-feiras é feito o controlo da temperatura e humidade e a verificação do cumprimento dos requisitos legais. A temperatura no frigorífico deverá estar sempre compreendida entre os 2º e 8ºC e na área de armazenamento e atendimento deve rondar os 15-25ºC, quanto à percentagem de humidade esta deverá ser sempre inferior a 60 % na área de armazenamento e atendimento. No caso disto não se verificar deve ser mencionado o porquê da não conformidade com os requisitos legais e a forma como se resolveu a situação.

5. Preparação de medicamentos

5.1 Aquisição de matérias-primas

As matérias-primas usadas para a preparação de manipulados devem sempre respeitar os critérios estipulados pela monografia onde se encontram inscritas. A acompanhar estas matérias-primas deve vir sempre um boletim de análise que assegure a conformidade com a monografia.

Quanto à aquisição, estas devem ser adquiridas a fornecedores autorizados pelo INFARMED.

5.2 Preparação de manipulados

A preparação de manipulados é uma prática que ao longo dos anos tem vindo a desaparecer dado o grande desenvolvimento da indústria farmacêutica.

Os manipulados podem ser classificados de duas formas distintas, preparação magistral (quando são preparados segundo uma prescrição médica) ou preparação oficial (quando são preparados segundo indicações da farmacopeia ou do formulário). No que diz respeito às preparações magistrais, o médico deve prestar atenção às matérias-primas que se encontram inscritas na farmacopeia portuguesa, nas farmacopeias de outros Estados Membros, na Farmacopeia Europeia e em documentação científica compendial, pois só estas é que poderão ser utilizadas para a preparação de um medicamento manipulado. [13]

Recorre-se à preparação de manipulados quando se verifica que o que existe no mercado não vai de encontro às necessidades do utente, ou por não ter a forma farmacêutica pretendida ou por não ter a dosagem mais adequada.

Relativamente ao modo da preparação propriamente dita dos manipulados, este poderá vir escrito na prescrição médica ou poderá ter de ser o farmacêutico a escolher o que achar mais adequado no caso de estar presente a designação F.S.A (faça segundo a arte).

Uma vez terminada a preparação de manipulados é importante não esquecer de efetuar o controlo de qualidade através da avaliação das características organolépticas, do pH e da quantidade dispensada. [14]

Quanto à validade de um manipulado esta é definida consoante o que está escrito no FGP: Preparações líquidas que contenham água devem ser conservadas no frigorífico e têm um prazo de 14 dias; preparações sólidas e líquidas não aquosas nas quais a substância ativa é um produto industrializados, o prazo é igual a 25% do que resta até expirar o prazo de validade da mesma, nunca ultrapassando os seis meses; restantes preparações o prazo de utilização deverá corresponder à duração do tratamento, nunca ultrapassando os 30 dias.

5.3 Cálculo do PVP dos manipulados

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Recorrendo a uma fórmula que envolve o valor das matérias-primas, o valor do material de acondicionamento e o valor dos honorários de manipulação que no caso de substâncias a granel não se aplica, calcula-se o PVP de cada manipulado.

$PVP = (\text{valor das matérias-primas} + \text{valor do material de acondicionamento} + \text{valor dos honorários da manipulação}) \times 1,3$, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor. [15]

5.4 Rotulagem

Assim que o manipulado esteja feito é hora de passar à rotulagem. O rótulo deve incluir a identificação da farmácia, do diretor técnico, o nome do utente no caso de se tratar de uma fórmula magistral, o PVP, o número de lote, a fórmula do medicamento, prazo de utilização, posologia e instruções especiais de utilização (“uso externo” e “agite antes de usar”). [14]

5.5 Preparações extemporâneas

Designam-se por preparações extemporâneas todas as formulações que tenham de ser reconstituídas apenas no momento da dispensa de forma a garantir um aumento da estabilidade.

Podem apresentar-se sob a forma de grânulos ou pós liofilizados que após a adição de água purificada originam soluções ou suspensões, consoante sejam solúveis ou insolúveis em água.

Para proceder à preparação deste tipo de formulação deve-se começar por soltar o pó das paredes e do fundo agitando o frasco, de seguida deve-se adicionar água purificada até 2/3 do volume total e agitar vigorosamente, por fim deve-se completar com água purificada até ao traço de referência e voltar a agitar de forma a ficarmos com uma mistura homogénea.

Aquando da dispensa não esquecer de alertar o utente para o facto de que deve agitar antes de usar, e informar sobre as condições de conservação pois são preparações muito instáveis físico-quimicamente.

6. Interação Farmacêutico- Utente-Medicamento

6.1 Atendimento ao público

Um farmacêutico em farmácia comunitária tem um papel muito ativo na promoção da saúde e na redução de erros clínicos. Ao promover o uso racional do medicamento e ao alertar para as consequências de uma não adesão à terapêutica, para além de poder estar a salvar vidas está também a reduzir os gastos na área da saúde. O uso responsável do medicamento pode levar a poupanças de 370 mil milhões de euros por ano em todo o mundo.

O utente é o elemento central de todo o exercício da atividade farmacêutica, nunca podemos esquecer que a abordagem deve ser sempre focada no utente e não em vertentes comerciais ou económicas, devemos sempre compreender a perspetiva do utente sobre cada doença ou cada problema de saúde e oferecer os serviços e/ou produtos mais adequados para cada caso.

Nem todas as pessoas precisam do mesmo tipo de serviços ou do mesmo tipo de acompanhamento, os utentes são todos diferentes entre si, temos de saber enquadrá-los nos serviços mais adequados para cada um. A capacidade de segmentar a população de acordo com o que são as suas necessidades conduz a uma maior satisfação desta e a uma maior adesão à terapêutica.

Em cada atendimento é importante conhecer minimamente a pessoa para quem estamos a falar. Saber o grau de literacia, a mentalidade e as capacidades financeiras da pessoa que temos à frente é uma grande ajuda para a orientação do processo de atendimento.

Perante cada utente, o farmacêutico deve atuar sempre numa vertente de aconselhamento, analisando caso a caso, avaliando a real necessidade de produtos prescritos e apresentando medidas não farmacológicas que façam sentido para as suas necessidades. O farmacêutico tem assim a responsabilidade de para além de fornecer toda a informação indispensável para o correto uso do medicamento, propor a cada pessoa uma solução de saúde integrada.

Uma das principais tarefas desta atividade farmacêutica é então a comunicação, a transmissão de informação, o farmacêutico deverá ter em conta que cada utente é único e

por isso mesmo deve adequar a sua linguagem à pessoa que tem à sua frente. Consoante o utente seja mais visual, sensitivo ou auditivo devemos adotar estratégias que promovam a compreensão da mensagem que estamos a transmitir.

Tentar estabelecer empatia, ouvir o utente com atenção, ter uma atitude positiva, haver coerência entre a linguagem verbal e linguagem não verbal, transmitir a informação de forma clara e organizada e complementando a transmissão oral com informação escrita são exemplos de estratégias que podem ser usadas para promover a compreensão por parte do utente.

6.2 Gestão de Conflitos

Todos os dias numa farmácia comunitária estamos sujeitos a ter de lidar com conflitos que podem ser originados por variados motivos, tais como por exemplo falta do produto/marca preferida, receio/desconfiança dos produtos, preço ser demasiado alto ou grande tempo de espera. Perante qualquer reclamação a nossa primeira preocupação deverá ser sempre manter a calma e ouvir atentamente as queixas/argumentos do utente de forma a compreendermos os motivos/razões que o levam a entrar em conflito e assim ser possível argumentar da melhor forma possível e de acordo com a situação.

Num conflito com um utente existem várias técnicas que podemos utilizar para tentar resolver ou pelo menos atenuar este problema. Muitas vezes o facto de pura e simplesmente dizermos ao utente que compreendemos aquilo que nos está a dizer ou que entendemos a sua posição, descomplica em muito a situação. É importante em muitos casos colocarmo-nos na posição do utente e desta forma analisar a situação sob o ponto de vista deste, se fizermos isto é meio caminho andado para resolver um conflito.

Comunicar de forma assertiva, ou por outras palavras comunicar de forma clara, direta e objetiva, e agir sempre de maneira positiva, deixando claro que não queremos gerar um conflito ainda maior, mas sim queremos arranjar uma solução para o problema, é outra técnica que ajuda na hora de gerir conflitos.

Não devemos tratar uma situação de conflito como um problema, mas sim como uma necessidade desafiante que teremos de enfrentar da melhor forma possível com as técnicas que aprendemos

6.3 Farmacovigilância [16,17]

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a farmacovigilância consiste em atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas a medicamentos (RAM), com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos.

O sistema nacional de farmacovigilância (SNF), constituído por nove Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), tem assim como principal objetivo garantir a utilização mais segura de todos os medicamentos no mercado.

Os farmacêuticos, enquanto profissionais de saúde, colaboram ativamente com o SNF, ajudam na deteção e na notificação de qualquer suspeita de reação adversa decorrente da utilização de um medicamento.

Para além da responsabilidade de notificar qualquer RAM, independentemente da sua gravidade, o farmacêutico tem também um papel na sensibilização da população, alertando esta para o facto de também ter o dever de notificar qualquer RAM que detete, pois isso é essencial para uma contínua monitorização da segurança de um medicamento.

A notificação de uma RAM pode ser feita de três formas diferentes, através do telefone ligando para as URF, preenchendo um formulário em papel ou recorrendo ao portal RAM e preenchendo um formulário on-line.

Nome e marca do medicamento que se pensa ser o responsável por causar a RAM, data de início e de suspensão da terapêutica, o lote, a via de administração, dose, duração e evolução da reação adversa, dados do utente, outros medicamentos que este esteja a tomar e problemas de saúde que o utente tenha são exemplos de informações que são necessárias para o preenchimento do formulário de notificação.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de notificar uma RAM à unidade farmacovigilância situada na Faculdade de Ciências da Saúde. O caso em questão era de uma utente que dizia que os seus níveis de glicemia estavam menos controlados desde a altura em que começou a tomar Movendo saquetas. Esta reclamação seguiu depois para a direção geral de alimentação e veterinária (DGAV) por se tratar de um suplemento alimentar

6.4 Valormed [18]

A Valormed é uma entidade sem fins lucrativos que é responsável pela recolha e tratamento seguro dos resíduos de embalagens vazias e dos medicamentos fora de uso ou cuja validade já tenha sido ultrapassada.

Na farmácia Modelar existem dois contentores da Valormed, um na zona de atendimento para os utentes depositarem as suas embalagens e outro na zona de armazenamento.

Sempre que se verificar que um contentor está cheio, o farmacêutico deverá fechá-lo devidamente e recorrendo ao Sifarma imprimir um talão com a identificação da farmácia, o número de série do contentor de recolha e um espaço para assinatura do farmacêutico e do armazenista.

7. Dispensa de medicamentos [19]

A dispensa de medicamentos é das tarefas mais importantes numa farmácia comunitária, é um ato farmacêutico que envolve grande complexidade e grande responsabilidade por parte do farmacêutico.

O farmacêutico perante cada dispensa de medicamentos, quer seja mediante prescrição médica ou regime de automedicação, deve sempre informar o utente acerca do modo de administração, posologia, condições de conservação, efeitos adversos e duração do tratamento.

Neste ato farmacêutico, haver uma boa comunicação com o utente é fundamental, o farmacêutico deve assegurar que toda a informação foi bem compreendida por parte do utente e que não restam dúvidas relativamente à toma dos medicamentos. Umhas vezes podemos pedir ao utente para repetir toda a informação que foi dita para se ter a certeza de que ele percebeu tudo, outras vezes escreve-se a indicação terapêutica e a posologia na embalagem do medicamento e nos casos de utentes analfabetos recorre-se a desenhos que representem a informação que queremos transmitir.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Desde os primeiros dias de estágio que fui aprendendo que para esta atividade farmacêutica é necessária muita atenção e muita responsabilidade, pois é necessário atuar ativamente numa vertente de aconselhamento e promoção do uso correto e eficaz do medicamento, em especial quando estamos perante situações de automedicação. Ao longo dos primeiros dias fui observando atendimentos e percebendo qual era o melhor modo de abordar os utentes.

7.1 Prescrições médicas

7.1.1 Tipos de prescrições médicas

Atualmente existem diferentes modelos de prescrições médicas e é essencial que o farmacêutico saiba interpretar cada uma delas.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de contactar com cada um dos modelos e verifiquei que nos dias de hoje o mais comum é a prescrição eletrónica, podendo esta ser materializada ou desmaterializada. A prescrição manual que aparecia de vez em quando, apenas pode ser passada em algumas situações excecionais, tais como falência informática, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio ou até um máximo de 40 receitas/mês.

A dispensa de medicamentos de uma prescrição manual exige uma atenção redobrada por parte do farmacêutico, neste tipo de prescrições é necessário escolher o organismo participativo e uma vez feita a dispensa dos medicamentos temos de imprimir no verso da receita os medicamentos e quantidades que foram dispensadas assim como as respetivas participações. Para além disto, também não nos podemos esquecer de carimbar, datar, rubricar e pedir ao utente para assinar o verso da receita.

No que diz respeito a prescrições eletrónicas desmaterializadas, estas consistem em receitas que são enviadas por meios eletrónicos (e-mail ou telemóvel) sob a forma de uma guia de tratamento e que podem sempre ser consultadas pelos utentes através da APP My SNS Carteira. Muitas vezes o que se fazia nestes casos, em que nos aparecia uma receita desmaterializada, era imprimir a receita em talão para facilitar o controlo da medicação por parte do utente.

A prescrição eletrónica tem inúmeras vantagens quando comparada à prescrição manual, para além de facilitar a leitura do medicamento prescrito, aumentando assim a segurança no ato da dispensa pois deixam de existir erros na interpretação da caligrafia, também

permite que o utente leve a medicação à medida que vá precisando dela, uma vez que é possível levantar ao longo do prazo de validade da receita.

7.1.2 Validação e análise das prescrições médicas

O modelo de prescrição eletrónica desmaterializada é automaticamente validada a partir do momento em que se inserem os códigos de acesso e dispensa no sistema informático.

No que diz respeito a receitas eletrónicas materializadas há uma série de parâmetros que se têm que conferir, como por exemplo o número da receita, o local de prescrição, a identificação e assinatura do médico prescriptor, nome e número de utente, o sistema de saúde, a identificação do medicamento, o regime de comparticipação (incluindo despachos e portarias quando aplicável) e a validade da receita (30 dias ou 6 meses).

No caso de receitas manuais, para além dos parâmetros já referidos é ainda necessário a existência de outros elementos, tais como uma vinheta identificativa do local de prescrição, uma vinheta identificativa do médico prescriptor, uma vinheta de cor verde quando a prescrição é dirigida a um pensionista abrangido por um regime especial de comparticipação e um carimbo ou inscrição manual no caso da prescrição ter sido feita num consultório privado ou por um médico particular.

Relativamente ao número de medicamentos e de embalagens prescritas também existem algumas condições que devem ser conferidas. No caso de uma receita materializada ou manual o número de medicamentos nunca deve ultrapassar os quatro, sendo que não podem ser prescritas mais do que duas embalagens do mesmo medicamento ou mais do que quatro embalagens no total da receita, à exceção de medicamentos dispensados em dose unitária que podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento. Relativamente à receita desmaterializada e ao contrário da receita materializada, o número de embalagens por medicamento pode ir até seis no caso de ser um medicamento usado para um tratamento prolongado.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

De forma a promover a utilização de medicamentos genéricos e a dar liberdade de escolha ao utente, todos os medicamentos que tenham genéricos devem ser prescritos obrigatoriamente através da denominação comum internacional (DCI) da substância ativa. Existem apenas três exceções que permitem a prescrição pelo nome de marca: o medicamento ter uma margem terapêutica estreita, reação adversa prévia a um medicamento com a mesma substância ativa mas diferente nome de marca e garantia da continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias.

Uma vez terminada a validação da prescrição devemos passar para a análise dos medicamentos/produtos prescritos, isto de forma a garantir que não há contraindicações nem possíveis interações medicamentosas que coloquem em risco a vida do utente. Para isto é importante conhecer que doenças é que o utente apresenta e qual é a medicação que toma.

Relativamente número de embalagens a dispensar é importante não esquecer que, salvo algumas exceções, agora só é permitido dispensar duas unidades de cada medicamento por mês.

7.2 Medicamentos sujeitos a receita médica

Tendo em conta o decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, todo e qualquer medicamento que se destine a ser administrado por via parentérica; que tenha na sua constituição uma substância que tem um perfil de efeitos adversos que seja preciso estudar; que possa constituir um risco para a saúde humana quando utilizado para o fim a que se destina ou quando utilizado para fins diferentes deste; só pode ser dispensado perante a apresentação de uma receita médica.

Em cada momento de dispensa de um MSRM, o farmacêutico tem sempre a obrigação de informar o utente sobre quais são os genéricos que existem no mercado e dentro destes qual é o que apresenta o preço mais baixo. A farmácia assim sendo deverá ter, no mínimo, três dos cinco medicamentos genéricos que correspondem aos preços mais baixos de cada grupo homogéneo.

O farmacêutico tem de dispensar o medicamento mais barato de entre todos os genéricos que tiverem disponíveis, contudo o utente no ato da dispensa, excluindo os casos em que a prescrição vem pelo nome de marca, pode sempre escolher outro medicamento com o

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

mesmo Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) (mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares ao prescrito), para isso só tem que assumir a diferença de preço e demonstrar que exerceu o direito de opção.

Na dispensa de MSRM, uma das dificuldades com que me deparei logo nos meus primeiros atendimentos foi o facto de muitos utentes conhecerem os medicamentos apenas pela cor do comprimido ou pela embalagem (sabem que é verde, que tem uma riscas vermelha ou que é uma caixa pequena) e só a simples mudança de cor, forma ou tamanho levava os utentes a dizerem que aquele não era o medicamento deles, que nunca tomaram aquele medicamento.

7.2.1 Estupefacientes e psicotrópicos

Medicamentos que tenham substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos estão sujeitos a legislação mais rigorosa que qualquer outro tipo de medicamento. Estes devem ser prescritos em receitas médicas especiais e na sua prescrição não pode existir qualquer outro tipo de medicamentos.

Estas substâncias devido ao facto de atuarem diretamente no sistema nervoso central e poderem causar habituação ou dependência, muitas vezes são utilizadas para fins ilícitos e por este motivo são sujeitas a um controlo muito rigoroso. A dispensa apenas é permitida mediante receita médica e em nenhuma ocasião pode ser feita uma venda suspensa.

No ato da dispensa o Sifarma requer o preenchimento de um conjunto de dados, tais como o número da receita médica, os dados do adquirente e do utente (nome completo, morada, idade, validade e número do cartão de cidadão) e os dados do médico prescriptor.

Uma vez terminado o atendimento, são impressos dois documentos, um deles é para o utente e o outro é um comprovativo da dispensa de um estupefaciente ou psicotrópico, este segundo deve ser arquivado e guardado num dossier por um período de três anos.

No início de cada mês a farmácia deve enviar ao Infarmed uma listagem que é gerada pelo Sifarma e onde constam todas as vendas deste tipo de medicamentos do mês anterior.

7.3 Medicamentos não sujeitos a receita médica

Um MNSRM está muitas vezes associado a automedicação, a sua principal função é aliviar ou tratar problemas de saúde passageiros e sem gravidade que não necessitem de atenção médica.

Atualmente a automedicação é uma prática cada vez mais habitual e o facto de muitos destes MNSRM não se encontrarem somente disponíveis nas farmácias facilita e promove em muito este comportamento.

Este fácil acesso aos MNSRM por parte dos utentes levou à criação da “Terceira Lista”, uma lista que inclui medicamentos para os quais não é preciso receita médica, mas que só podem ser dispensados em farmácia (MNSRM-EF), a sua aquisição é condicionada pela intervenção de um farmacêutico por requererem uma atenção especial devido ao seu perfil de segurança.

Na dispensa de MNSRM é importante que o farmacêutico tenha um papel mais ativo, este deve estar muito atento a cada caso, averiguando se é uma situação passível de automedicação ou se é um problema mais grave que precise de intervenção médica.

Numa situação de automedicação deve sempre perguntar ao utente se é a primeira vez que está a sentir aquilo ou se já sentiu os mesmos sintomas antes; quando é que começaram os sintomas; que doenças é que tem e que medicação é que costuma tomar. É importante reunir todas estas informações para conseguir fazer um aconselhamento o mais correto e adequado possível.

O grande problema de uma automedicação sem qualquer aconselhamento por parte de um farmacêutico é o facto de que esta prática pode levar a várias consequências nocivas para o utente, como por exemplo mascarar sintomas de doenças mais graves, conduzir ao agravamento de outras doenças que o utente já tenha, dar origem a reações adversas e/ou favorecer o aparecimento de interações medicamentosas.

No decorrer do meu estágio há medida que fui conhecendo o leque de MNSRM que a farmácia Modelar oferece, fui tomando consciência do vasto conhecimento que é necessário para intervir numa situação de automedicação. Perante a grande diversidade de MNSRM que estão disponíveis na farmácia é preciso ter muita experiência para saber aconselhar sempre o medicamento mais adequado.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

A dispensa de MNSRM é dos atos farmacêuticos que requer mais atenção e mais responsabilidade, para além de ser necessário conhecer todos os medicamentos disponíveis para cada tipo de tratamento e assim saber aconselhar o medicamento mais adequado para cada caso, também é preciso analisar cada situação e saber o que é que leva o utente a recorrer à automedicação.

7.4 Regimes de comparticipação

Muitos dos medicamentos dispensados em farmácia comunitária encontram-se sujeitos a regimes de comparticipação. Desta forma um utente quando se desloca à farmácia e adquire um medicamento comparticipado apenas tem de pagar a diferença entre o valor de PVP total e o valor de comparticipação do medicamento em questão.

O valor da comparticipação dos medicamentos é então a percentagem do PVP que é descontada ao preço total do medicamento e que é paga pelo estado (SNS) e/ou por outros regimes de complementaridade como por exemplo CGD, SAMS ou IASFA.

Os utentes do SNS podem usufruir de um regime geral ou de um regime excecional de comparticipação. O regime excecional de comparticipação abrange determinadas patologias e determinados grupos de utentes.

Relativamente ao regime geral de comparticipação, a comparticipação do estado no preço dos medicamentos é definida de acordo com a classificação terapêutica destes. Num escalão A onde se encontram os medicamentos indispensáveis à vida, o estado comparticipa em 90% o valor dos medicamentos. Num escalão B o estado paga 69% do preço total dos medicamentos, no escalão C o estado cobre 37 % do PVP dos medicamentos e no escalão D a comparticipação é de 15%. [20]

Num caso em que se aplique um regime excecional de comparticipação, o estado comparticipa em 95% os medicamentos integrados no escalão A; em 84 % os medicamentos que constam no escalão B e em 52% e 30% os medicamentos que estão no escalão C e D. Um erro comum que costuma acontecer nestes casos e que impede a comparticipação é a falta de referência ao despacho ou diploma, uma vez que na prescrição

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

de medicamentos usados para doenças que são abrangidas por participações especiais o prescriptor tem obrigatoriamente de referir o despacho relativo à situação em causa. [21]

No que diz respeito aos regimes de complementaridade, estes podem sempre ser associados ao regime principal e desta forma cobrir uma maior percentagem do valor total do medicamento. O SNS participa uma percentagem do medicamento e o subsistema participa uma percentagem do restante valor.

Neste tipo de regimes, os utentes não se devem esquecer de apresentar o cartão de beneficiário, o número que consta neste deve ficar registado na fatura de complementaridade para que assim seja possível usufruir da participação da entidade do cartão.

Dado o histórico da cidade da Covilhã, um dos regimes de complementaridade com que mais me deparei foi regime de pensionistas do Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios (LA).

Para além de todos os planos de participação já mencionados, ainda existem outros que se regem por legislação própria, como é o caso dos produtos utilizados na diabetes *mellitus* que são participados pelo estado através do protocolo DS. Seringas, agulhas e lancetas são participadas em 100% e tiras de teste possuem uma participação de 85%. No caso dos medicamentos manipulados, estes são participados em 30 % do PVP. [22]

7.5 Descentralização da entrega de medicamentos hospitalares para a farmácia comunitária [23,24]

O facto de muitos medicamentos terem mesmo de ser administrados em ambiente hospitalar devido à necessidade de uma maior monitorização dos efeitos adversos e de um maior controlo do correto uso e da efetividade, leva a que alguns MSRM sejam de dispensa exclusiva em meio hospitalar.

Perante esta pandemia que todos enfrentámos e que ainda estamos a enfrentar tiveram de ser tomadas várias medidas excecionais que restringiam as deslocações dos utentes ao hospital, mas que ao mesmo tempo asseguravam a continuidade das terapêuticas dos utentes.

Em muitas ocasiões as farmácias hospitalares asseguravam a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório, mas noutras situações em que não era possível realizar a cedência dos medicamentos desta forma, as farmácias hospitalares articulavam-se com farmácias comunitárias e possibilitavam a dispensa dos medicamentos nestas.

A medida de descentralização de alguns medicamentos de farmácia hospitalar para farmácia comunitária traduziu-se numa maior adesão à terapêutica, numa maior comodidade e num maior acesso à terapêutica por parte da população e para além disto tudo conduziu ainda a menores riscos de contração da infeção, uma vez que evita que os utentes, muitos deles pertencentes a grupos de risco, se tenham que deslocar aos hospitais.

A Descentralização tem assim várias vantagens, otimização dos resultados terapêuticos e da qualidade de vida, promoção da adesão à terapêutica e a articulação entre os serviços hospitalares e a farmácia comunitária.

8. Panorama da Covid-19 e impacto na sociedade

Com a chegada da pandemia de SARS-CoV2 a Portugal chegou também uma nova realidade de vida muito diferente daquela a que estamos habituados. A Covid-19 obrigou e obriga a drásticas mudanças nos hábitos e estilos de vida, foi preciso haver uma total readaptação de comportamentos e modos de atuação perante as mais diversas situações.

Perante estes novos contextos de vida, toda a logística e funcionamento de um farmácia teve que ser reformulada, medidas drásticas de contenção da propagação do SARS-CoV-2 tiveram que ser tomadas de forma a não colocar em risco nem os utentes nem os profissionais de saúde, tais como a utilização de máscaras, a existência de acrílicos na zona de atendimento, a constante desinfeção das bancadas e do terminal multibanco depois de cada atendimento e a exigência de distância de segurança entre utentes e entre o utente e o balcão de atendimento.

Nos dias de hoje a principal preocupação é garantir a nossa segurança e a segurança dos que estão à nossa volta, temos a obrigação de respeitar todas as medidas e normas de segurança para não colocar ninguém em risco, principalmente as pessoas pertencentes aos grupos de risco, como é o caso das pessoas mais velhas e com doenças crónicas.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Este facto dos idosos e portadores de doença crónicas pertencerem a grupos de risco e assim sendo terem maior probabilidade de virem a desenvolver quadros graves da doença caso sejam infetados, leva a que muitos destes utentes evitem ir a farmácias e a hospitais devido ao receio de contrair a covid-19; o que conduz a graves consequências para a saúde pois estes por vezes deixam de tomar a medicação que deviam tomar, deixam de ter o adequado seguimento médico ou farmacêutico que deveriam de ter e há atrasos no diagnóstico de diversas patologias.

De forma a tentar minimizar estas consequências ao nível da saúde dos utentes é importante que num contexto de distanciamento social como aquele que estamos a viver se procurem soluções que permitam manter uma certa relação de proximidade com os utentes, que assegurem a continuidade das terapêuticas e o seguimento farmacêutico adequado.

Para além destas consequências a nível de saúde, com a pandemia também veio outro grande problema que é a desinformação, a disseminação de informação falsa, o que tem sérias repercussões a vários níveis, tais como a instalação do pânico, sobrecarga dos sistemas de saúde e aquisição de determinados produtos e/ou medicamentos em grande quantidade o que leva à escassez e muitas vezes esgotamento de *stocks* de recursos de primeira necessidade. Como forma de tentar evitar a escassez de certos medicamentos chegou a ser implementada uma lei que, salvo algumas exceções, impede que sejam dispensadas mais do que duas embalagens do mesmo medicamento por mês. [25]

A partilha de informação falsa é, tal como o SARS-CoV-2, uma ameaça à saúde pública, sendo por isso de extrema importância desconstruir todas as ideias erradas que os utentes tenham e garantir a qualidade e veracidade de toda e qualquer informação.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Uma farmácia comunitária para além de todo um conjunto de MNSRM e de MSRM também dispõe de outros produtos de saúde, como por exemplo cosméticos, suplementos alimentares, produtos dietéticos e dispositivos médicos.

9.1 Produtos de higiene corporal e cosmética

A área da cosmética abrange um amplo leque de produtos que se encontram distribuídos por várias classes, desde cremes, loções e géis a produtos capilares e de higiene corporal. A dermocosmética é uma vertente pouco explorada na farmácia Modelar dada a população que é maioritariamente idosa.

Todos estes produtos de cosmética e higiene corporal são substâncias que têm como finalidade limpar, perfumar, modificar o aspeto ou manter em bom estado e que são colocadas em partes externas do corpo humano, nos dentes ou nas mucosas bucais. A regulação e garantia da qualidade e segurança destes produtos é da responsabilidade do INFARMED.

O farmacêutico face à diversidade de produtos existentes na farmácia deve ter sempre uma atitude responsável na hora do aconselhamento. Para além de ser importante em primeiro lugar analisar o motivo que leva o utente à farmácia e no caso deste sair da esfera farmacêutica encaminhar o utente para um dermatologista ou outro especialista, é também essencial saber escolher para cada caso os produtos de saúde mais adequados.

Na farmácia Modelar estão disponíveis várias marcas comerciais, tais como a *Avene*®, *Ducray*®, *Uriage*®, *Klorane*®, *Isdin*®, *Mustela*®, *Bexident*®, *Elgydium*®, *Lactacyd*®, *Eludril*®, *Corega*®, *Tantum Verde*®, entre outras. Há gamas de limpeza e hidratação da pele, de anti-envelhecimento, de proteção solar e umas mais adequadas para peles secas e outras mais direcionadas para peles oleosas.

9.2 Suplementos alimentares [26]

Os suplementos alimentares são produtos que têm como finalidade complementar um regime alimentar através do fornecimento de muitos nutrientes (vitaminas, hidratos de carbono, fibras, proteínas) que estão em falta na dieta de uma pessoa ou que estão a ser ingeridos em quantidades insuficientes.

Efeitos da Espironolactona a nível vascular

Podem ser encontrados sob diversas formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, saquetas de pó ou até sob a forma de ampolas e são produtos que estão sob a alçada da DGAV.

Aquando da dispensa de um suplemento alimentar é fundamental procurar saber algumas informações acerca do utente (idade, alergias, carências, medicação que toma, doenças que apresenta) para além de saber apenas qual é o efeito pretendido. É também importante avisar o utente de que o suplemento não substitui a alimentação e de que não são medicamentos e como tal não possuem propriedades preventivas ou curativas.

Marcas como por exemplo Bioactivo®, Centrum®, Tonicê®, Cerebrum ®, Bioarga®, Valdispert ® e suplementos à base de magnésio (Magnésio OK ®, MY Magnésio®, Magnésio rapid®) são exemplos de gamas de suplementos alimentares que se encontram disponíveis na farmácia Modelar.

9.3 Medicamentos veterinários

Os MUV tal e qual como os suplementos alimentares, não são da responsabilidade do Infarmed, compete à DGAV a sua regulação e supervisão.

Dada a localização da farmácia Modelar a solicitação deste tipo de medicamentos é muito frequente. Existem medicamentos para diversos tipos de animais, desde coelhos e porcas a cães e gatos, e para diversas indicações, como por exemplo contraceção (Megecat® e Pilusoft®), vacinação contra as principais doenças dos cães (parvovirose, hepatite infecciosa e leptospirose) (Eurican®), desparasitação interna (Drontal® e *Strongid*® para animais até aos 3 meses de idade e Tenil Vet® para animais com mais de 3 meses) e externa (Frontline®, Advantix® e Advantage®), aumentar o apetite (Anima Strath®), vacinação contra a mixomatose nos coelhos (Mixohipra®), vacinação contra a doença hemorrágica vírica (Cylap HVP®) e indução da fertilidade da porca (PG 600®).

No momento do atendimento é importante não esquecer de perguntar a idade e o peso do animal de forma a aconselhar o produto mais adequado para cada caso, e uma vez dispensado o produto devemos informar o utente sobre o modo de administração e sobre outros cuidados que mereçam uma chamada de atenção.

Em casos em que seja preciso prescrição médica devemos ter sempre em consideração a necessidade da apresentação de receita médico-veterinária na dispensa dos produtos.

9.4 Dispositivos médicos [27]

Muitos foram os dispositivos médicos com que tive contacto ao longo do estágio, tais como por exemplo meias de compressão, canadianas, seringas, luvas cirúrgicas, compressas, testes de gravidez, pulsos, joelheiras, tiras para determinação da glicémia, lancetas, termómetros, material de penso, entre outros.

Caraterizam-se por ser um material ou um instrumento com um fim de diagnóstico e/ou de tratamento que não é obtido por meio de uma ação farmacológica, metabólica ou imunológica, mas sim por meio de uma ação física.

Conforme o tempo de contato com o corpo humano, os possíveis riscos da sua utilização, o grau de invasão e a parte anatómica abrangida, os dispositivos médicos podem ser divididos em quatro classes: Classe I (baixo risco), classe IIa e IIb (médio risco) e classe III (alto risco).

9.5 Produtos para alimentação especial e produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos de alimentação especial são fundamentais para pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontra perturbado e para pessoas com condições fisiológicas que necessitem uma ingestão mais controlada e rigorosa de certo tipo de nutrientes.

O principal objetivo destes produtos é então satisfazer as necessidades nutricionais, suplementando a dieta ou substituindo-a na totalidade.

Na farmácia Modelar encontram-se disponíveis produtos da gama Resource® e Fortimel®.

Para além destes produtos existem também outros com o objetivo de satisfazer as necessidades de lactentes e crianças de pouca idade (1-3 anos), temos como exemplo leites para prematuros ou para recém-nascidos de baixo peso e fórmulas especiais para tratamento de alguns problemas como a obstipação, diarreia ou cólicas. NAN®, Nutribén® e Aptamil® são as gamas existentes na farmácia Modelar.

10. Serviços de saúde prestados na farmácia [28]

Uma farmácia nos dias de hoje para além de ser um local de dispensa de medicamentos e produtos de saúde também é um sítio onde são disponibilizados vários serviços de saúde, como por exemplo avaliação auditiva, determinação de peso e altura, medição da tensão arterial e monitorização de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos).

A avaliação auditiva é geralmente feita uma vez por mês, o especialista desloca-se à farmácia e para além de avaliar a audição dos utentes que se queiram submeter a este serviço também faz manutenção de aparelhos auditivos.

A determinação de parâmetros como o peso e altura e por consequência o IMC é feita recorrendo a um aparelho digital automático. Para uma correta determinação o utente deverá estar numa posição ereta e a olhar para a frente. No final de cada medição deve ser sempre feita a interpretação dos resultados por parte do farmacêutico e caso estes estejam fora do intervalo de referência é importante não esquecer de alertar o utente para os perigos que poderá estar a correr, por exemplo, valores aumentados de IMC estão associados a risco de diabetes, hipertensão arterial e doença cardiovascular.

Relativamente à medição da tensão arterial, esta também é feita por um aparelho eletrónico automático, o qual determina a pressão arterial sistólica, diastólica e o número de batimentos cardíacos por minuto. Antes da medição o utente deve descansar durante pelo menos 5 minutos e deve-se sempre averiguar se ele fumou, ingeriu bebidas alcoólicas ou bebeu café nos 30 minutos antes, pois isto pode influenciar os resultados. Uma vez feita a medição são analisados os resultados, e no caso destes não se enquadrarem dentro dos intervalos de referência devemos ter o cuidado de perguntar ao utente se toma alguma medicação e se sim qual é que toma, avaliar a adesão à terapêutica e aconselhar a adoção de medidas não farmacológicas como por exemplo a cessação tabágica, a prática de exercício físico e a realização de uma alimentação mais saudável e adequada.

No que diz respeito à monitorização de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol e triglicéridos), esta é sempre realizada no gabinete de atendimento personalizado.

Aquando de uma medição de glicemia, antes da desinfeção do dedo e da medição propriamente dita, é importante perguntar ao utente se está em jejum ou há quantas horas comeu, uma vez que para uma determinação mais fiável o utente tem de estar em jejum. Após a medição deve-se interpretar o resultado obtido e registar este num cartão que era dado ao utente para que se pudesse acompanhar a evolução da situação em questão. Sempre que se verifiquem valores anormais de glicemia e se identifiquem utentes com suspeita de diabetes devemos encaminhar para o médico de forma a prevenir e/ou atrasar o aparecimento das complicações da diabetes.

Em relação a medições de colesterol e de triglicéridos devemos alertar o utente para o facto de que caso se verifiquem valores acima do normal, estes são fatores de risco para doenças cardiovasculares e como tal devem ser tomadas medidas para controlar isso, como por exemplo prática de exercício físico, uma alimentação adequada e controlada pobre em gorduras e/ou em hidratos de carbono. No caso de serem valores que não se situam muito acima do valor recomendado pode se aconselhar a toma de suplementos de arroz vermelho.

11. Processamento e faturação do receituário

No início de cada mês a faturação do receituário respeitante ao mês anterior é uma atividade muito importante pois é através desta que a farmácia recebe o reembolso de todas as participações que foram feitas ao longo de todo o mês. Durante esta atividade é importante que se confirme que as receitas têm todos os elementos bem preenchidos de forma a evitar devoluções.

Uma vez conferidas todas as receitas, estas são separadas e organizadas por entidades, números de receitas e número de lote. Cada lote é constituído no máximo por 30 receitas e é acompanhado por um verbete de identificação do lote onde constam informações como a data, o número sequencial do lote, a quantidade de receitas, o PVP dos medicamentos de cada receita, o total da participação por utente e o total a pagar pela respetiva entidade.

Para além dos verbetes de identificação do lote é também impressa a relação de resumo de lotes e a fatura mensal de medicamentos que contém os valores totais faturados para os regimes de comparticipação de cada uma das entidades. No caso da relação resumo de lote esta é impressa em duplicado para os casos do SNS e em quaduplicado para as restantes entidades. Relativamente à fatura mensal de medicamentos esta deve ser impressa em quaduplicado, sendo que o original e o duplicado são enviados com o receituário, o triplicado é enviado para a Associação Nacional das Farmácias (ANF) e o quaduplicado é para ficar arquivado na farmácia.

Os lotes de receitas associadas ao SNS (01, 48, LA, 99 ...) são recolhidos até dia 5 de cada mês pelos CTT que fazem a ligação com o Centro de Conferência de Faturas (CCF). Os restantes lotes que dizem respeito a outras entidades comparticipantes são enviados até dia 8 de cada mês para ANF, que funciona como intermediária das restantes entidades comparticipantes.

No que diz respeito às receitas sem papel, estas dispensam a realização de todo este processo uma vez que não é preciso enviar qualquer documentação em papel, toda a informação é enviada automaticamente para o CCF através do Sifarma.

Se porventura as entidades comparticipantes verificarem que existe algum erro na faturação das receitas, estas são devolvidas à farmácia e esta tem um prazo máximo de 60 dias para corrigir os erros e reenviar as faturas.

12. Outras Atividades

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a vários webinar's que em muito contribuíram para a minha aprendizagem e evolução enquanto futuro profissional de saúde, entre todos eles destaco o webinar sobre gestão de conflitos e o webinar sobre bases de comunicação, sobre os quais tive que posteriormente fazer uma formação para ser apresentada às farmacêuticas que trabalham na farmácia Modelar.

Para além dos webinar's, a Dra. Tânia também fez uma apresentação relativa a medicamentos de uso veterinário, visto que é uma área muito trabalhada na farmácia Modelar.

13. Conclusão

O estágio curricular na farmácia Modelar foi, no meu ponto de vista, bastante enriquecedor, foi um culminar de 5 anos de estudo e de aprendizagem que permitiu aprofundar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

Ao longo do estágio adquiri competências e colmatei falhas existentes na minha aprendizagem, pus à prova o meu conhecimento sobre os vários medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos, e desenvolvi uma melhor capacidade de comunicação que me permitiu comunicar com os diversos tipos de utentes.

Perante uma população de utentes que é na sua grande maioria envelhecida, foi sempre necessário ter um especial cuidado em cada atendimento, a adesão à terapêutica por vezes era um grande problema, ou por causa de diferenças na embalagem que faziam com que o utente pensasse que era um medicamento completamente diferente daquele que costumava tomar, ou por causa da não compreensão das indicações que são dadas pelo médico. Posto isto era sempre importante termos um papel ativo junto do utente, na promoção da *compliance* e do uso racional do medicamento.

Agora, uma vez terminado o estágio curricular agradeço a toda a equipa da farmácia Modelar pela ajuda que me deu e por toda a paciência que teve ao longo dos quatro meses em que lá estive a estagiar, pois saio de lá a sentir-me mais preparado para enfrentar os desafios que a vida profissional me reserva.

14. Referências bibliográficas:

- [1] Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [Acedido a 18 de abril 2020]. Disponível em:
<https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- [2] CESPOR. (2015). Um Novo Modelo de Farmácia Inquérito Domiciliado à População Portuguesa.
- [3] Santos, H; Cunha, I; Coelho, P; et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Conselho Nacional da Qualidade. 3^a edição. 2009:53. 2.
- [4] Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República, 1^a série. N.º 177 de 12 de setembro. Define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina.
- [5] Decreto-Lei n.º 75/2016 de 8 de novembro. *Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.*
- [6] Glint [acedido a 23 de abril de 2020]. Disponível em: <http://www.glint.com/pt/o-quefazemos/ofertas/PhysicalDesignAutomation/GestaoeOperacao/Paginas/Sifarma.aspx>
- [7] Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. *Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados.*
- [8] Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. *Regulamentação das áreas mínimas das farmácias*
- [9] INFARMED I.P. Projeto Via Verde do Medicamento. Circular Informativa N.º019/CD/100.20.200 de fevereiro de 2015.
- [10] Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. *Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde*

[11] Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. *Estabelece as regras e procedimentos de formação, alteração e revisão dos preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, bem como as respetivas margens de comercialização.*

[12] Despacho n.º 4699/2020. *Determina que a percentagem de lucro na comercialização, por grosso e a retalho, de dispositivos médicos e de equipamentos de proteção individual identificados no anexo ao Decreto-Lei n.º 14-E/2020, de 13 de abril, bem como de álcool etílico e de gel desinfetante cutâneo de base alcoólica, é limitada ao máximo de 15 %*

[13] Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. *Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados*

[14] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. *Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*

[15] Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. *Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.*

[16] Farmacovigilância - Infarmed. [acedido a 15 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/faq>

[17] Portal RAM - Infarmed. [acedido a 15 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

[18] ValorMed. [acedido a 16 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/intro/home>

[19] INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos. [acedido a 22 de maio de 2020]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790

[20] Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho. *Estabelece os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de comparticipação e os respetivos escalões de comparticipação*

[21] Decreto-Lei n.º 129/2009 de 29 de maio. *Estabelece o regime de participação do Estado no preço dos medicamentos*

[22] Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. *Estabelece as condições de participação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista*

[23] Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril. *Determina as medidas de carácter excepcional e temporário de fornecimento de medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório, a pedido do utente, através da dispensa em farmácia comunitária ou da entrega dos medicamentos no domicílio*

[24] Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001, de 7 de abril. *Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos dispensados em regime ambulatório de farmácia hospitalar no atual contexto de pandemia por COVID-19*

[25] Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro. *Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes*

[26] Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. *Suplementos alimentares*

[27] Decreto-Lei n.º 145/2009. *Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios*

[28] Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. *Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias*