



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação

Mélanie Rodrigues Da Fonseca

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Doutora Fátima Maria Madureira Vale

Covilhã, junho de 2014.

Dedicatória

Apesar de muitas pessoas terem contribuído para este percurso, apenas uma pessoa contribuiu sem nunca desistir de mim. Apenas uma pessoa fez de mim o que sou hoje e sei que lutará por mim até ao fim. A ti te devo tudo, um eterno obrigada MÃE!

Agradecimentos

Agradeço à Dr.^a Fátima Vale, por todo o apoio e dedicação demonstrado ao longo de todo este percurso bem como, pelos seus conhecimentos que contribuíram para o desenvolvimento do trabalho realizado.

À Administração da ULS-Guarda pela compreensão e disponibilização de dados que contribuíram para o aperfeiçoamento do meu trabalho de investigação.

À Dr.^a Cristina Pimentel e a toda a equipa da Farmácia Avenida do Mileu, um obrigada muito especial, a toda a dedicação, amizade, ensino e compreensão que demonstraram ao longo de todo o meu estágio curricular, contribuindo assim, para uma experiência única e muito enriquecedora.

Aos meus amigos e colegas que sempre estiveram por perto e tornaram estes cinco anos memoráveis. Um obrigada em especial às minhas colegas e amigas Carina Tomás, Daniela Fernandes e Sarah Jane por todo o companheirismo e amizade que nunca esquecerei.

Aos meus pais, avós e Tiago que nunca me deixaram desistir apesar de todas as dificuldades e que me deram a cada dia, mais razões para continuar o meu sonho.

Ao meu irmão Adriano que me ajudou nos momentos mais difíceis, revelando-me que a vida é cheia de alegrias e sorrisos que nos tornam mais fortes.

Resumo

No primeiro capítulo encontra-se a componente de investigação desenvolvida, intitulada de: “A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos”.

Nos últimos anos, os fungos têm surgido cada vez mais como agentes causadores de infeções invasivas responsáveis por elevada morbilidade e mortalidade.

Apesar do grande arsenal de antifúngicos presentes no mercado, nem todos os fármacos podem ser utilizados em todos os casos de infeção causada por fungos. Entre outras causas, está a existência de resistências. Estas foram sem dúvida as grandes impulsionadoras da contínua evolução dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos.

Estes testes indicam a suscetibilidade e/ou resistência de um fungo a um determinado antifúngico, sendo de extrema importância na orientação do médico quanto ao tratamento a administrar no doente.

Os testes de suscetibilidade aos antifúngicos foram desenvolvidos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* e mais tarde, pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, tendo sido definidos por estes organismos como métodos padrão. Os testes comerciais automatizados são comparáveis aos métodos padrão e são os mais utilizados em laboratórios hospitalares porque são mais adequados à rotina laboratorial.

O objetivo deste trabalho de investigação é constituir um documento com bases teóricas sólidas que permita, de acordo com a epidemiologia local, estabelecer protocolos de execução de testes laboratoriais de suscetibilidade aos antifúngicos e a criação de um guia para a instituição da terapêutica.

No segundo capítulo, por sua vez, encontrar-se-á de forma sucinta, uma descrição da minha experiência durante o estágio curricular na Farmácia Avenida do Mileu.

Este estágio permite aos estudantes de Ciências Farmacêuticas aplicar alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do seu percurso académico, permitindo, conhecer o mundo da Farmácia comunitária enquanto futuros farmacêuticos.

Este mesmo capítulo encontra-se organizado por diferentes partes de modo a descrever e resumir de forma objetiva todas as experiências vivenciadas.

Palavras-chave

Infeções fúngicas invasivas, testes de suscetibilidade aos antifúngicos, *Candida* spp, Farmácia Comunitária.

Abstract

The first chapter describes the developed research, entitled: “The importance of susceptibility testing to antifungal”.

Over the past years, more and more fungi responsible for invasive infections with high morbidity and mortality rates have been identified.

Despite of the great number of antifungals available on the market, not all the drugs can be used in all cases of infection. Among other factors, there are fungi that are resistant against certain antifungals. These resistances were undoubtedly the major foster of the ever growing evolution of antifungal susceptibility testing.

These tests, which indicate the susceptibility and/or resistance of a fungus to a particular antifungal, are extremely important in aiding the physician on the treatment that is given to the patient.

Up to this day, antifungal susceptibility tests were developed by the Clinical and Laboratory Standards Institute and later on by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. These are defined as the standard methods. Automated commercial tests are comparable to standard methods and are often used in hospital laboratories.

The goal of these thesis works is to provide a solid theoretical basis document, according to local epidemiology, that allows to establish laboratory tests of antifungal susceptibility, and to create a guide to promote therapeutic protocols.

The second chapter, in turn, will briefly describe my experience during the internship at *Farmácia Avenida do Mileu*.

This internship permits the students of pharmaceutical sciences to apply some of the knowledge acquired throughout his academic career, thus allowing them, to experience the world of community pharmacy as future pharmacists.

This chapter is organized in different parts in order to describe and summarize all experiences precisely.

Key-words

Invasive fungal infections, antifungal susceptibility testing, *Candida* spp, Community Pharmacy.

Índice

Capítulo 1- A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos.	1
1. Introdução	1
1.1. Fatores de risco para Infecção fúngica invasiva	2
1.2. Epidemiologia.....	3
1.3. Fármacos	6
1.4. Terapêutica empírica	10
1.5. Resistências.....	20
2. Evolução dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos	24
3. CLSI e EUCAST.....	28
4. Testes comerciais	32
5. Como e quando usar um teste de suscetibilidade aos antifúngicos.	35
6. Epidemiologia do Hospital Sousa Martins da Guarda	36
7. Conclusão	37
8. Referências bibliográficas	40
Capítulo 2- Estágio curricular em Farmácia Comunitária.....	46
1.Introdução	46
2.Caraterização geral da Farmácia Avenida do Mileu	46
2.1.Localização e instalações da Farmácia Avenida do Mileu	47
2.1.1. Localização e exterior.....	47
2.1.2. Instalações físicas e equipamentos.....	48
2.2. Horário de funcionamento	50
2.3. Recursos humanos e funções.....	51
2.4. Documentação científica e suporte informático	52
3. Medicamentos e outros produtos de saúde	52
4. Aprovisionamento e armazenamento	53
4.1. Encomenda de produtos farmacêuticos.....	54
4.2. Receção e verificação das encomendas.....	55
4.3. Marcação de preços	56
4.4. Armazenamento.....	56
4.6. Devoluções	58

5. Interação farmacêutico-utente-medicamento	59
6. Dispensa de medicamentos	61
6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica	61
6.1.1. Regimes de participação.....	63
6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial	64
6.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica.....	65
6.3. Vendas suspensas	65
7. Automedicação	65
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	67
8.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal	67
8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	68
8.2.1. Produtos dietéticos infantis	69
8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais	69
8.4. Medicamentos e produtos de uso veterinário.....	70
8.5. Dispositivos médicos	71
9. Outros serviços prestados na Farmácia Avenida do Mileu.....	71
10. Preparação de medicamentos	74
11. Contabilidade e gestão.....	76
12. Conclusão.....	78
13. Referências bibliográficas	79
 ANEXOS	 80
Anexo I-Modelo de receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento, constantes do Despacho n.º 15700/2012	80
Anexo II- Modelo de receita médica Manual, constantes do Despacho n.º 15700/2012...	81
Anexo III- Modelo de folha de cálculo dos preços de venda dos manipulados	82

Lista de figuras

Figura 1- Locais de ação dos antifúngicos	8
Figura 2- Mecanismo de síntese do ergosterol.....	8
Figura 3- Cronologia dos antifúngicos	10
Figura 4- Esquema de atuação perante a suspeita de uma infecção fúngica invasiva	17

Lista de tabelas

Tabela 1- Resumo dos fatores de risco para infecções fúngicas invasivas	2
Tabela 2- Grupos de antifúngicos.....	7
Tabela 3-Técnicas alternativas para deteção precoce de infecções fúngicas invasivas e respetivos comentários	13
Tabela 4-Situações clínicas que necessitam de terapêutica Profilática	15
Tabela 5-Terapêutica empírica na suspeita de uma infecção fúngica invasiva	16
Tabela 6-Tratamento em casos especiais de candidíase	19
Tabela 7-Tratamento de candidíase em caso de doentes pediátricos e grávidas	20
Tabela 8-Fatores que afetam o valor da concentração mínima inibitória.....	23
Tabela 9-Exemplos de fungos intrinsecamente resistentes e respetivos fármacos	23
Tabela 10-Causas da evolução dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos	25
Tabela 11-Caraterísticas ideais de um teste de suscetibilidade aos antifúngicos.....	26
Tabela 12-Condições <i>in vitro</i> que diferem do <i>in vivo</i>	27
Tabela 13- Valores interpretativos dos <i>breakpoint</i> para espécies de <i>Candida</i> spp.	29
Tabela 14- Valores interpretativos dos <i>breakpoint</i> para a espécie de <i>Aspergillus</i> spp.	29
Tabela 15-Diferenças entre os dois métodos <i>standard</i>	31
Tabela 16-Testes autorizados pela <i>Food and drug administration</i>	33
Tabela 17-Comparação das vantagens e desvantagens dos testes comerciais.....	33
Tabela 18- Como e quando realizar um teste de suscetibilidade aos antifúngicos?	35

Lista de acrónimos

%- Percentagem

>- Maior

≥- Maior ou igual

5-FC- Flucitosina

ABCD- Anfotericina B complexo de sulfato de colesterol

ABLCL- Complexo Lipídico de Anfotericina B

ACSS- Administração Central De Sistemas De Saúde

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

AM3- *Antibiotic Medium three*

AmB- Anfotericina B

AmB-d- Anfotericina B desoxicolato

AMI- Assistência Médica Internacional

ANF- Associação Nacional de Farmácias

ARN- Ácido ribonucleico

AST- Testes de suscetibilidade aos antifúngicos

BMD- *Broth microdilution*

CDC- *Centers for Disease Control and Prevention*

CH₃- Grupo metil

CLSI- *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CME- Concentração Mínima Eficaz

CMI- Concentração Mínima Inibitória

CNP- Código Nacional Português

CYP- Citocromo P

DCI- Denominação Comum Internacional

DMSO- Dimetilsulfóxido

E- Ergosterol

ECMO- Oxigenação por membrana Extracorporal

EI- Evidência Insuficiente

EP- Em Preparação

ESCMID- *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

EUA- Estados Unidos da América

EUCAST- *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

f.s.a- Faça segundo a arte

FDA- *Food and Drug Administration*

HCG- Gonadotrofina Corinica Humana

HDL- *High Density Lipoproteins*

HSM- Hospital Sousa Martins
IDSA- Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IFI- Infecções Fúngicas Invasivas
INR- *International Normalised Ratio*
IV- Intravenoso
IVA- Imposto de Valor Acrescentado
Kg- Quilograma
L-AmB- Anfotericina B lipossômica
LCR- Líquido Cefalorraquidiano
LED- *Light Emitting Diode*
mg- Miligrama
mL- Mililitro
MM- Medicamento Manipulado
MNSRM- Medicamento não sujeito a receita médica
MOPS- Ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico
MSRM- Medicamento sujeito a receita médica
MTT- Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólio
MUV- Medicamento de Uso Veterinário
NCCLS- *National Committee for Clinical Laboratory Standards*
NE- Não Estabelecido
°C- Graus Celsius
P- Polieno
PCR- *Polymerase Chain Reaction*
PIC- Preço impresso na cartonagem
PRM- Problema Relacionado com Medicamento
PSA- Antígeno específico da próstata
PVP-Preço de Venda ao Público
R- Resistente
RE- Receita Especial
RPMI- *Roswell Park Memorial Institute (medium)*
S- Suscetível
SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNS- Sistema Nacional de Saúde
UCI- Unidade de Cuidados Intensivos
UFC- Unidades Formadoras de Colônias
VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana
WC- *Water closet*

Capítulo 1- A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos.

1. Introdução

Os fungos são organismos eucariotas cujo crescimento tem vindo a aumentar tanto no meio ambiente como no corpo humano. Esta situação pode ter sido causada pelo uso abusivo de antibióticos (1), o que leva a uma alteração da flora saprófita com o consequente predomínio dos fungos. O aumento de infeções causadas por fungos pode também ter-se dado devido ao aumento do número de indivíduos imunodeprimidos (1, 2).

Os fungos são ubíquos podendo ser encontrados no solo, na vegetação e também na flora saprófita humana. Alguns tipos de infeções causadas por fungos podem não ser graves, como uma simples erupção cutânea, mas outras podem ser mais graves, constituindo infeções invasivas de locais estéreis como o LCR e sangue. Locais anatómicos como as meninges, válvulas cardíacas artificiais, olhos, osso e próstata são conhecidos como podendo ser santuários de desenvolvimento de fungos por várias razões. O desenvolvimento nestes locais estéreis pode complicar a resposta terapêutica ao antifúngico administrado (3).

Pensa-se que um doente com neutropenia cujo tratamento empírico com antibiótico após três a cinco dias se constatou não ser eficaz, terá uma probabilidade aumentada de adquirir uma doença fúngica invasiva de aproximadamente vinte por cento (4) e por isso o tratamento preventivo com um antifúngico, pode diminuir esta probabilidade.

Entre o ano de mil novecentos e noventa e sete e o ano de dois mil e dois, as candidémias foram a oitava causa mais comum de infeção da corrente sanguínea adquirida em hospital no reino unido (5).

As IFI englobam uma grande variedade de fungos, sendo as espécies mais relevantes, as de *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* (6). Dentro do tipo de IFI, mais comumente causadas por este tipo de microrganismos, encontram-se as candidémias e aspergilose invasiva (7). Dentro do grupo da candidíase invasiva englobam-se outro grupo de doenças graves invasivas, como é o caso da candidémia, candidíase disseminada, peritonite, endocardite e meningite (8).

As IFI são agora, mais importantes e problemáticas do que nunca. Nas duas últimas décadas, tem havido mudanças notáveis sobre os fatores do hospedeiro, os fungos que infetam, e os agentes antifúngicos em uso clínico (9).

A IFI continua a ser um desafio, pois frequentemente ocorre em doentes com uma ou mais doenças subjacentes ou em doentes que, sofreram uma ou mais intervenção cirúrgica. Até agora, a comunidade científica não conseguiu prever com precisão a probabilidade de

ocorrência de IFI e, portanto, não conseguiu definir com precisão, quais as populações que podem realmente beneficiar da profilaxia ou tratamento precoce com um antifúngico. Sabe-se, no entanto, que o tratamento está a ser iniciado demasiado tarde na maioria dos casos, e por isso a identificação do tempo ideal, para se iniciar a terapêutica antifúngica, permanece um grande desafio (10).

As resistências, por sua vez, só começaram a ser descritas na literatura, nas últimas duas décadas, devido ao aumento de isolados em humanos e devido ao aumento da standardização dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos (11), mas representam uma grande preocupação para a sociedade atual, e uma grande área de desenvolvimento.

1.1. Fatores de risco para Infecção fúngica invasiva

São vários os fatores de risco que tornam um indivíduo mais suscetível a uma IFI, tal como: doença crítica ou prolongada na UCI; cirurgia abdominal sobretudo se esta for complicada ou repetida; baixo peso à nascença, necrose aguda do pâncreas; doença maligna; transplante de órgão (em especial se for do fígado); colonização por *Candida spp.*, uso de antibióticos; presença de cateteres; corticoterapia; diálise e nutrição parentérica (tabela 1) (12-15).

Tabela 1- Resumo dos fatores de risco para infeções fúngicas invasivas (12-15).

Fatores de risco para aquisição de uma IFI
Baixo peso à nascença
Cirurgia maior, em especial se abdominal
Colonização por <i>Candida spp.</i>
Diabetes mellitus
Doença crítica e prolongada na UCI
Doença neoplásica
Especialidade em que se encontra hospitalizado
Idosos e prematuros
Infeção bacteriana concomitante
Necrose aguda do pâncreas
SIDA
Transplante de órgão, em especial se for do fígado e células hematopoiéticas
Uso de antibióticos, cateteres, corticosteroides, diálise e nutrição parenteral

As IFI podem ter origem em cateteres, conduzindo a uma candidíase disseminada que se pode tornar devastadora (16).

A remoção dos cateteres intravenosos tem sido associada a redução da mortalidade nos adultos e recém-nascidos (5).

Um preditor importante de candidemia para espécies não-*albicans* é a prévia exposição do doente a uma terapêutica antifúngica, especialmente ao Fluconazol (13).

Os fatores de risco para candidemia, não estão limitados a doentes dos cuidados intensivos. Um estudo populacional nos EUA permitiu concluir que um terço dos doentes com candidemia teve início da doença no hospital, fora dos cuidados intensivos, enquanto, um quarto dos doentes teve início da doença fora do hospital (16).

A neutropenia é um fator de risco para o desenvolvimento de IFI e um estudo realizado por Gerson et al, demonstrou que, o risco de aspergilose invasiva estava diretamente relacionado com a duração da neutropenia em doentes com leucemia aguda (17).

Outros fatores de risco, para a transmissão de espécies de *Candida* spp são: fluidos intravenosos contaminados, comida hospitalar, dispositivos médicos, e as mãos contaminadas dos prestadores de cuidados de saúde (15).

Relativamente à colonização por *Candida* spp., como sendo um fator de risco, verifica-se que, a infecção e a colonização são dois eventos que se correlacionam e são sucessivos, em termos do percurso natural da doença. Contudo, apenas cinco a trinta por cento dos doentes colonizados com *Candida* spp. desenvolve IFI (15) .

Podem ser consideradas diferentes colonizações por *Candida* spp., de acordo com o número de locais do corpo que são colonizados, com a duração e a intensidade da colonização. Portanto, a colonização por *Candida* spp. pode ser classificada em baixo grau e alto grau. A colonização de alto grau é geralmente definida como a colonização de pelo menos três locais do corpo em duas ou mais ocasiões consecutivas (15).

1.2. Epidemiologia

As infecções fúngicas invasivas têm sido causadas essencialmente por espécies de *Candida* spp., com baixa suscetibilidade ou resistência aos antifúngicos mais comuns (2). Nos EUA, durante a década dos anos noventa, verificou-se um pico da incidência das candidemias que posteriormente estabilizara para oito casos por cem mil habitantes (18).

A *Candida* spp. é responsável por cerca de dez por cento das infecções na UCI (8) e depois do *Staphylococcus coagulase negativo*, *Staphylococcus aureus* e espécies de *Enterococcus*, a *Candida* spp. é a quarta maior responsável por este tipo de infecções nosocomiais (19) a nível dos EUA (8, 13, 15, 16) e a oitava a nível europeu (8).

Para além das espécies da *Candida* spp., outra causa importante de IFI, em imunodeprimidos, é o *Aspergillus* spp. (20-22).

O *Aspergillus fumigatus* é um fungo saprófita ubíquo que, é geralmente inofensivo em indivíduos saudáveis. No entanto, em doentes imunodeprimidos é o agente causador de infecções graves tais como, a aspergilose invasiva (23).

Recentemente tem-se assistido a um aumento da incidência da aspergilose invasiva pulmonar, considerada, geralmente, uma infecção fúngica grave em doentes hematológicos com neutropenia grave, e nos doentes dos cuidados intensivos (24).

Após a exposição ao *Aspergillus spp.* presente no meio ambiente, a infecção primária normalmente envolve o trato respiratório (25) ou, pode ser apenas iniciada com febre (17). A infecção mais avançada pode apresentar, dor sinusal ou congestão, tosse, dor torácica e hemoptise (17). Em doentes imunodeprimidos, a infecção pode envolver outros órgãos, como o cérebro, ou até mesmo causar uma infecção disseminada (25). O *Aspergillus fumigatus* e o *Aspergillus flavus* são as espécies mais comuns causadoras de infecções invasivas (17, 25). Outras espécies de *Aspergillus spp.*, tais como *Aspergillus niger* e *Aspergillus terreus*, foram identificadas como causas raras de infecções invasivas. A maioria das espécies de *Aspergillus*, exceto o *Aspergillus terreus*, são suscetíveis à AmB. Os novos agentes antifúngicos, tais como os Triazóis de largo espectro e as Equinocandinas, permanecem ativos contra a maioria das espécies de *Aspergillus spp.*, incluindo contra o *Aspergillus terreus* (25).

Devido à sua elevada taxa de mortalidade, o diagnóstico precoce é importante, de forma a melhorar o resultado final. A recuperação do organismo, a partir de lavado broncoalveolar, e de biópsias de lesões sinopulmonares é aconselhada, no entanto, pode apresentar uma sensibilidade limitada (17).

A nível hospitalar, o grupo das *Candida spp.* é responsável por uma grande percentagem das candidemias (16, 26, 27).

Durante vários anos, dentro do grupo das *Candida spp.*, a *Candida albicans* foi a maior responsável por causar IFI. No entanto, com o passar dos anos, houve uma mudança na epidemiologia, verificando-se um aumento na prevalência de IFI causadas por outras espécies que não a *Candida albicans* (5, 11, 13, 27, 28), representando atualmente, uma percentagem de cerca de cinquenta por cento (29). O CDC realizou vários estudos e verificou que do ano mil novecentos e noventa e três a dois mil o aumento da prevalência da espécie *Candida glabrata* duplicou (30) ficando em segundo ou terceiro lugar depois da *Candida albicans* (16).

Uma possível explicação para este facto, é que o grupo das *Candida não albicans*, em especial a *Candida glabrata*, são muito menos suscetíveis ao agente antifúngico mais utilizado, o Fluconazol (5, 28).

Uma outra explicação pode ser o facto de que, desde o início do ano de mil novecentos e noventa, foram oferecidos tratamentos mais avançados para as doenças graves, como as neoplasias malignas, resultando numa mudança da epidemiologia das infecções fúngicas (16).

Relatórios de dois mil e cinco têm mostrado que, a *Candida albicans*, apesar da sua diminuição global como causa de infecções da corrente sanguínea, ainda é a infecção nosocomial mais comum, com uma prevalência de cerca de cinquenta por cento (27).

Além dos fatores risco associados ao aparecimento de IFI, é necessário ter ainda em conta outros fatores como, a idade do doente, e a especialidade médica em que está incluído: Por exemplo, um doente internado na área de hematologia ou gastroenterologia de acordo com dados epidemiológicos terá maior probabilidade de ter uma infeção fúngica causada por *Candida glabrata* e *Candida krusei* (12).

Outro fator a ter em conta é o facto de que, as candidémias podem ser causadas por mais do que um fungo, sendo a combinação mais frequentemente encontrada, a *Candida glabrata* com *Candida albicans*, originando uma variação na suscetibilidade (28).

Espécies como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis* podem ser encontradas em doentes imunodeprimidos ou em doentes sujeitos a cirurgia (31).

A *Candida parapsilosis*, por sua vez, é mais comum em recém-nascidos prematuros (25) e em doentes com cateteres vasculares (25, 32). Por outro lado, as infeções causadas por *Candida glabrata* são raras em doentes pediátricos, mas comuns em doentes mais velhos (24, 25, 33). Em doentes com neoplasia, a *Candida tropicalis* é o principal causador de IFI (25, 32).

As infeções causadas por *Candida krusei* e *Candida glabrata* estão associados com uma exposição prévia a Azóis. As infeções de *Candida albicans*, de acordo com um estudo realizado em dois mil e treze por Matteo et al., são dominantes na medicina interna, cirurgia, e nas UCI (32). Assim, constata-se que a maioria das IFI é causada por *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, ou *Candida parapsilosis*. Todas estas quatro espécies de *Candida* spp. têm capacidade para produzir biofilmes *in vitro* (16).

Os biofilmes são comunidades microbianas estruturadas ligadas a uma superfície e estão encapsuladas dentro de uma matriz autoproduzida. A formação de biofilmes traz consequências clínicas negativas, pois as células em biofilmes são notoriamente resistentes à maioria dos antifúngicos. Além disso, os biofilmes oferecem segurança aos fungos protegendo-os das defesas imunológicas, podendo disseminar, colonizar e infetar outros locais. A formação de biofilmes é ainda diretamente responsável, pela falha de um dispositivo que se encontra contaminado, sendo necessária a imediata remoção do dispositivo médico (34).

Dada a reduzida capacidade dos antifúngicos para penetrarem os biofilmes e para erradicar os organismos dentro destes, a formação de biofilmes tem sido apontada como uma causa contribuinte para IFI associada a cateteres e administração de nutrição parenteral (16, 34). Além da sua capacidade de formar biofilmes, a *Candida parapsilosis* também pode colonizar a pele, levando à disseminação e à sua persistência no ambiente hospitalar (16).

Do ponto de vista da clínica, a característica mais relevante dos biofilmes de *Candida* spp. é a sua elevada resistência aos antifúngicos convencionais, particularmente aos Azóis e Polienos. No entanto, os agentes antifúngicos mais recentes, tais como as Equinocandinas e AmB, apresentam uma maior eficácia contra os fungos que formam biofilmes (34).

1.3. Fármacos

Os fungos ambientais e presentes na flora saprófita humana, como a *Candida* spp. e *Aspergillus* spp., com o avançar dos tempos tornaram-se patógenos com capacidade de causar morte. Assim, é de extrema importância encontrar o fármaco que pode tratar as infecções causadas por estes microrganismos (35).

Sabendo que a epidemiologia das espécies predominantes causadoras de IFI varia de local para local, torna-se crucial conhecer as espécies envolvidas numa determinada área e qual a sua suscetibilidade aos antifúngicos (36, 37).

Sabe-se por exemplo que a *Candida parapsilosis* é a segunda espécie mais comum no sul da Europa e que a *Candida glabrata* é uma causa menos comum. Por sua vez, na França e na Dinamarca, a *Candida glabrata* é a segunda espécie mais comum, na UCI (15).

Até à década de oitenta, a necessidade de realizar testes que avaliassem a sensibilidade antifúngica era nula, uma vez que até aí só existia um agente disponível no mercado, a AmB (37), mais precisamente a AmB-d. Esta apresenta como principal efeito adverso a nefrotoxicidade, conduzindo a falha renal em cinquenta por cento dos casos (38). Apesar de ter uma elevada toxicidade a nível renal (8), era a única opção no tratamento de uma candidémia (37) e apresentava uma rápida ação fungicida *in vitro* contra as espécies de *Candida* spp. (8). Mais tarde, surgiram as formulações lipídicas da AmB, que demonstraram uma menor toxicidade renal e menos efeitos adversos (8) mas custos associados mais elevados (38). Foram três as formulações lipídicas desenvolvidas e aprovadas: ABLC, ABCD e L-AmB. Estas possuem o mesmo espetro de ação que a AmB-d mas possuem diferentes propriedades farmacológicas (38). Com o aparecimento dos Triazóis, a escolha tornou-se mais alargada (37) e a realização de testes de suscetibilidade aos antifúngicos começou a ganhar peso. Posterior ao surgimento dos Azóis, surgiram as Equinocandinas, que alargaram o espetro de ação contra os fungos (29). Na escolha do antifúngico a utilizar é importante considerar qual o efeito causado pelo fármaco, quais os efeitos adversos e interações medicamentosas que possam surgir (20, 39) pois cada fármaco possui o seu mecanismo de ação, farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e espetro de ação (8).

Como é possível constatar, existem os antifúngicos mais antigos, onde se incluem o grupo dos Polienos, Azóis e Flucitosina e os antifúngicos mais recentes que incluem as Equinocandinas; a segunda geração dos Azóis, os Triazóis (8) e as Alilaminas. A tabela 2 apresenta de forma resumida, os grupos de antifúngicos e fármacos incluídos nos mesmos, descobertos ao longo dos tempos.

Tabela 2- Grupos de antifúngicos (8).

Antigos Antifúngicos	Novos antifúngicos
<p style="text-align: center;"><u>Polienos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfotericina B 	<p style="text-align: center;"><u>Triazóis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluconazol ▪ Itraconazol ▪ Posaconazol ▪ Voriconazol
<p style="text-align: center;"><u>Azóis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cetoconazol 	<p style="text-align: center;"><u>Equinocandinas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anidulafungina ▪ Caspofungina ▪ Micafungina
<p style="text-align: center;"><u>Análogo Pirimídico flurinado</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flucitosina 	<p style="text-align: center;"><u>Alilaminas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terbinafina

Atualmente, os agentes disponíveis no mercado são caracterizados com base no local de ação (intracelular, parede e/ou membrana). Assim temos, os de ação intracelular, como a Flucitosina, com uso limitado, quando comparado com outros antifúngicos (11). Os antifúngicos com ação na parede fúngica, como as equinocandinas, que inibem competitivamente a síntese dum componente integral da parede celular, o β - (1, 3) - D-Glucano (11), levando à formação de uma parede fraca e consequente lise da célula (3). As Equinocandinas, atualmente, representam a nova classe de antifúngicos, e neste grupo inclui-se por exemplo a Caspofungina (3, 40). Este tipo de fármacos encontra-se apenas disponível no mercado sob a forma de preparações parenterais, apresenta poucos efeitos adversos e não necessitam de ajustamento de dose para doentes com insuficiência renal ou que estejam a fazer diálise. A Caspofungina necessita de ajuste de dose em doentes com disfunção severa hepática (38).

A maior parte dos antifúngicos agem contra a membrana celular, tal como os Azóis, Polienos e Alilaminas (11). A figura 1 ilustra os diferentes locais de ação dos diversos antifúngicos (40).

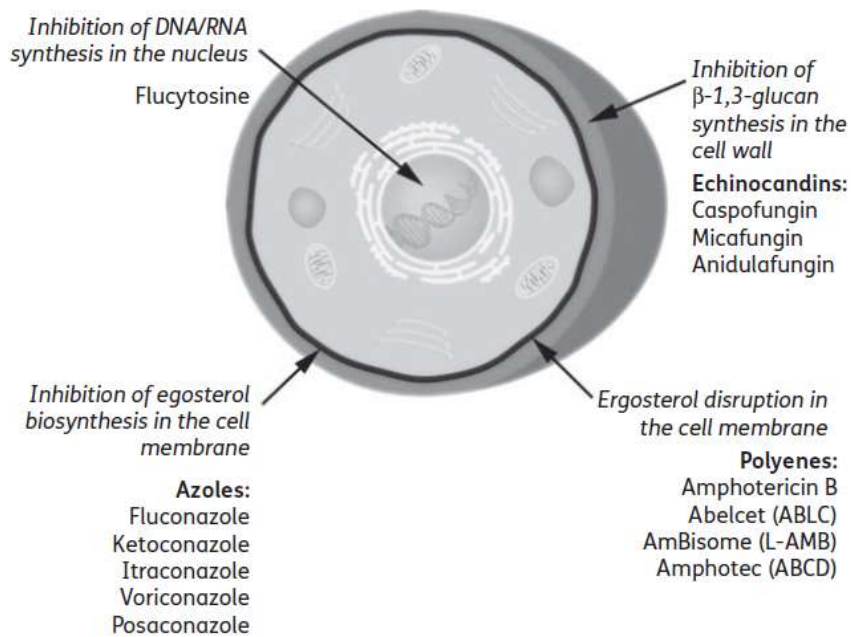


Figura 1- Locais de ação dos antifúngicos (40).

A membrana dos fungos é bastante complexa e tem como principais componentes as proteínas, fosfolípidos e ergosterol (41). O ergosterol permite que, a membrana mantenha a sua fluidez, assimetria e integridade (42). O mecanismo geral da síntese do ergosterol encontra-se na figura 2 (42, 43).

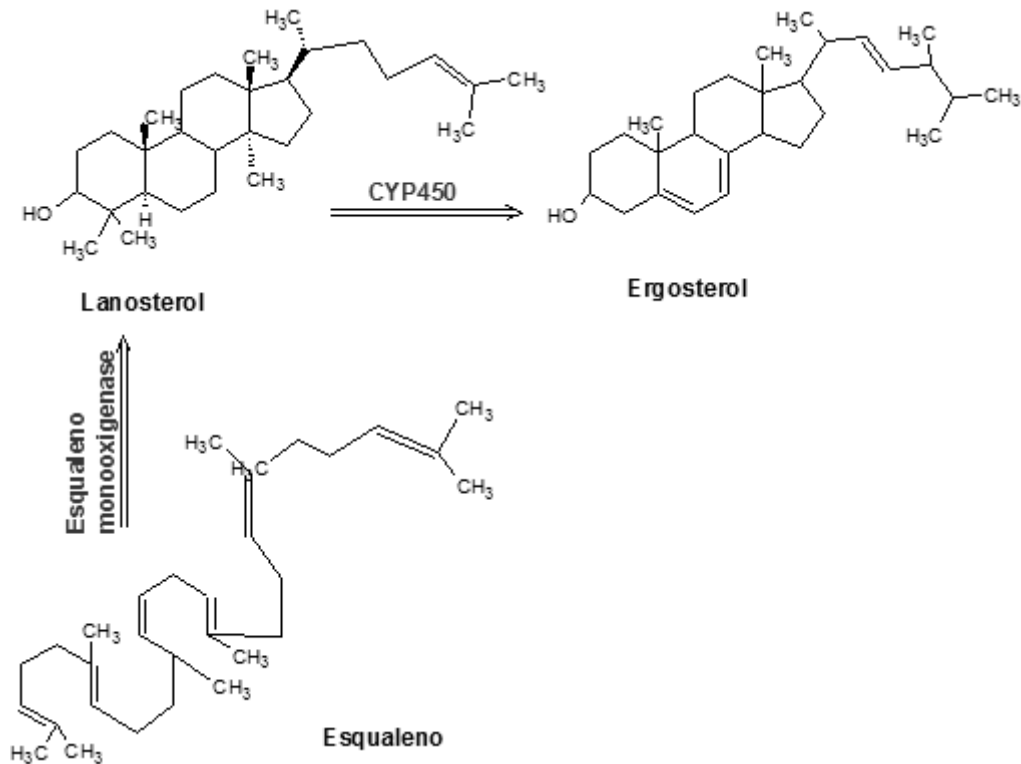


Figura 2- Mecanismo de síntese do ergosterol (42,43).

A segunda geração dos Azóis, os Triazóis, inclui o Fluconazol que representa o mais utilizado no século vinte e um e este apresenta, uma boa biodisponibilidade oral não sendo a sua absorção afetada quer por alimentos, quer pelo pH gástrico. Todos os Azóis e Triazóis atuam a nível da inibição da desmetilação do lanosterol em ergosterol, que depende do CYP450 (3, 11, 40-42). Desta forma, muitos deles, atuam como inibidores do citocromo P450 impedindo assim a formação do ergosterol, levando à acumulação de metilesteróis tóxicos, que destabilizam a membrana e levam à inibição do crescimento e replicação (40), sendo classificados assim como fungistáticos (3, 8). Os Polienos, como a AmB, ligam ao ergosterol, perturbando assim a permeabilidade e equilíbrio da membrana. Este desequilíbrio leva a uma perda de proteínas e catiões que resultam numa destabilização do potencial da membrana e morte fúngica (3, 11, 39, 40). As Alilaminas, como a terbinafina, inibem a enzima escelono monooxigenase, que é responsável pela conversão do escelono em lanosterol (11), levando a uma diminuição de formação de ergosterol e tal como nos Azóis, à destabilização da membrana (3). Por fim, o último grupo de fármacos antifúngicos é o análogo pirimídico flurinado. Este fármaco é o único com propriedade de antimetabolito e impede a formação de ARN e ADN (3, 40). Este fármaco apenas se encontra disponível numa formulação oral e possui um pequeno tempo de semivida (2,4 a 4,8 horas). Apesar deste pequeno tempo de semivida, a Flucitosina possui uma excelente taxa de absorção oral e é excretada quase na totalidade sob a forma inalterada pela urina. Assim sendo, torna-se crucial, ajustar a dose em doentes com insuficiência renal (38). No entanto, para que este fármaco tenha ação, tem de penetrar no citoplasma das células por ação da citosina permease e aí ser desaminada em 5-FC, pela citosina desaminase. Por fim, a 5-FC tem de ser inserido no ARN fúngico interferindo assim com a síntese de ADN e ARN. Esta interferência está relacionada com a produção de uma molécula de ARN prematura e a 5-FC pode atuar sobre a timidilato sintetase impedindo a formação de ADN. (3, 40, 41). A limitação deste fármaco prende-se no facto de nem todos os fungos possuírem a enzima necessária para a internalização e conversão *in vivo* do fármaco e por isso, este fármaco não pode ser usado para todos os fungos. Alguns dos fungos possíveis de ser combatidos com este antifúngico são espécies de *Candida* spp. e *Cryptococcus neoformans* (40).

A Flucitosina raramente é administrada sozinha sendo a combinação mais utilizada com a AmB em IFI (38).

A figura 3 ilustra cronologicamente o aparecimento dos agentes antifúngicos anteriormente referidos (39, 40, 44, 45).

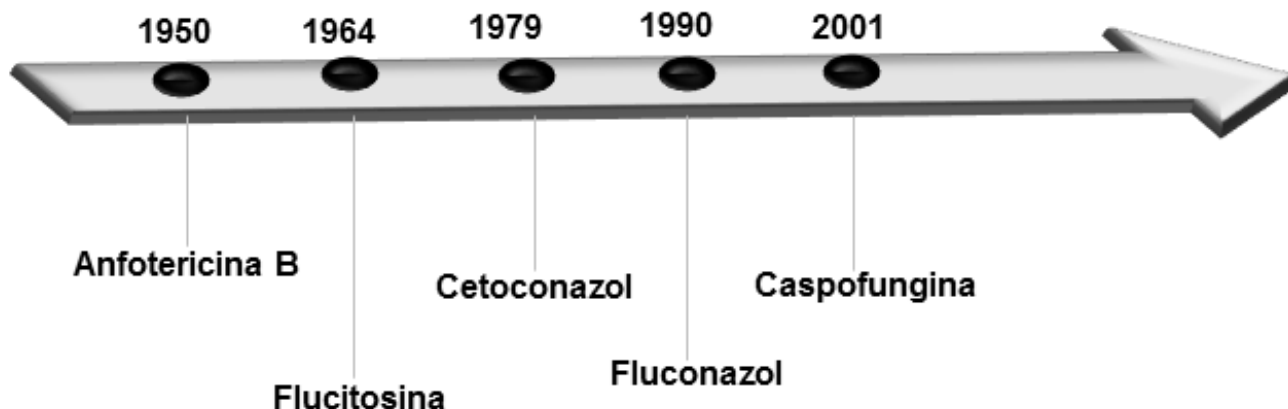


Figura 3- Cronologia dos antifúngicos (39, 40, 44, 45).

1.4. Terapêutica empírica

As candidemias, e apesar do aparecimento dos novos agente antifúngicos, representam um aumento da mortalidade, morbilidade (2, 19, 28, 46) , pelo facto de que estas doenças, muitas vezes, só são detetadas quando apresentam lesões visíveis a olho nu, (47) de afetarem doentes muito debilitados (17, 46) e pelo fato de aumentarem os dias de internamento, aumentam por conseguinte, os custos associados ao tratamento (28, 32, 48). Para finalizar, os sintomas clínicos de uma IFI são muitas vezes inespecíficos e, por isso, são pouco úteis no diagnóstico diferencial (2).

Como a doença quando é detetada já se encontra num estado muito avançado, o tratamento eficaz é comprometido (47). No caso de o doente ser imunodeprimido, as IFI são mesmo a maior causa de morbilidade e mortalidade (40, 48, 49).

Embora o tratamento antifúngico adequado constitua uma proteção contra a mortalidade e aumento da duração da hospitalização, estudos recentes indicam que a mortalidade permanece entre os dezanove e quarenta e nove por cento (18).

Pelo exposto, conclui-se que parece importante a realização de uma terapêutica empírica adequada e atempada, baseada em estudos epidemiológicos locais (28), logo que se suspeite de uma IFI. Sabe-se no entanto, que a terapêutica empírica em infeções fúngicas é realizada de forma errada em maior percentagem, quando comparada com a terapêutica empírica realizada em infeções bacterianas (19). A terapêutica empírica errada e/ou falta de terapêutica empírica estão associadas a uma taxa de mortalidade e hospitalização superior, quando comparado com o tratamento atempado com o antifúngico adequado (18, 46). A estratégia mais assertiva em doentes com elevado risco de IFI e com sinais clínicos de infeção fúngica, como por exemplo doentes com neutropenia prolongada, febre e sinais de sepsis, é a instituição de uma terapêutica empírica. Esta estratégia, tal como debatido mais à frente, tem algumas desvantagens e alguns autores não concordam com a sua administração. No

entanto, na última década surgiu uma alternativa a esta estratégia, que se relaciona com o diagnóstico e tratamento precoce de IFI, a terapêutica profilática (47).

Os sintomas da sepsis e, em muitos casos, do choque séptico, são um quadro clínico comum de candidemia em doentes críticos. Assim, deve ser considerada uma infecção por fungos aquando da presença de um quadro clínico grave, sem evidência de infecção bacteriana que explique os sintomas (15).

Como existe uma grande variedade de antifúngicos disponível no mercado, e muitos deles são bem tolerados, muitos médicos tendem a instituir um tratamento profilático ou empírico, que iniba o crescimento dos fungos, em doentes de alto risco (24).

Em 2009, foi lançada uma guideline pela IDSA que recomenda como terapêutica empírica, aquando a suspeita de uma IFI, o Fluconazol ou uma Equinocandina, no caso de um doente com candidemia e sem neutropenia, recomendando uma equinocandina num doente em estado severo a grave, ou que já tenha sido exposto a Azóis (26).

Estudos realizados por Morrell et al. (13) e Kevin et al. (18) verificaram uma diminuição da mortalidade, caso fosse instituída a terapêutica empírica com Fluconazol, no mesmo dia em que se realizava a cultura e que caso não se administrasse, a mortalidade aumentava a cada dia até que fosse ministrado o Fluconazol.

Até setenta por cento, da terapêutica antifúngica da UCI é empírica devido às dificuldades encontradas no diagnóstico das IFI, e pelo facto de que os atrasos no início do tratamento antifúngico adequado, tem demonstrado o aumento da mortalidade (15).

Durante muitos anos, a AmB foi a única escolha para tratar IFI, mas com o aparecimento do Fluconazol, isto foi alterado. Uma meta-análise realizada por Kontoyiannis et al. (50) comparou a AmB com o Fluconazol e concluiu que em termos de eficácia, estes dois fármacos, eram similares e que, em termos de toxicidade, a AmB, apresentava uma maior toxicidade, sobretudo a nível renal. Assim, o Fluconazol, comparando com a AmB, apresenta um melhor perfil de segurança para doentes com candidemia não neutropénicos (50).

Diversos estudos realizados na Espanha demonstraram que, noventa e cinco por cento das candidemias eram sensíveis *in vitro* ao Fluconazol (35) o que justifica o porquê do Fluconazol ser o mais usado como terapêutica empírica.

Todavia, estas recomendações, tal como acontece com os antibióticos, nas infeções bacterianas, geram algumas controvérsias entre os profissionais de saúde pois, provocam um aumento de toxicidade, custos e resistências (47), sendo estas últimas causadas pela pressão seletiva originada (46).

O diagnóstico microbiológico das IFI pode ser muitas vezes dificultado. As leveduras, especialmente as *Candida* spp., são comuns colonizadores da mucosa humana, e os esporos de fungos filamentosos são contaminantes ambientais comuns. Por sua vez, o isolamento de um único fungo, a partir de amostras clínicas não-estéreis, não indica um estado infeccioso. Além disto, a presença de bactérias, que crescem rapidamente, podem mascarar a presença de

fungos em amostras clínicas estéreis. O *Staphylococcus aureus*, por exemplo, é o terceiro organismo mais comum que é isolado em conjunto com *Candida albicans* (24).

A identificação histopatológica de fungos, em amostras de tecido, utilizando técnicas baseadas em cultura de crescimento de fungos, é normalmente utilizada para diagnosticar as IFI causadas por fungos comuns, tais como, espécies de *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. Infelizmente, as populações de doentes com maior risco, são aqueles com alto risco de ter complicações associadas às biópsias invasivas, como trombocitopenia e hemorragias, o que limita a utilidade do exame histopatológico. A hemocultura é atualmente considerada como o "padrão de ouro" para o diagnóstico de candidíase invasiva, principalmente quando combinada com os sintomas clínicos. No entanto, a espera associada a este tipo de testes, vinte e quatro a quarenta e oito horas, atrasa a confirmação do diagnóstico e a terapêutica correta. Outro inconveniente é que, as culturas positivas de produtos não estéreis, não distinguem colonização de infecção, o que pode dificultar a interpretação (2).

Por exemplo, o diagnóstico da aspergilose invasiva é ainda mais difícil e, geralmente é baseado em todos os fatores de risco que o doente apresenta, como os sinais/sintomas clínicos, manifestações radiológicas, dados histológicos (quando disponível) e de evidência microbiológica, incluindo os resultados da cultura e, mais recentemente, a detecção de componentes de parede fúngica como galactomanano no soro ou noutros fluidos corporais. Hemoculturas negativas são a regra geral para aspergilose invasiva e, portanto, não são úteis para o seu diagnóstico, mesmo em casos de doença amplamente disseminada. Por si só, os sinais e sintomas clínicos da aspergilose invasiva são geralmente muito vagos. A radiografia ao tórax é tipicamente muito inespecífica, e, além disso, alterações compatíveis com aspergilose pulmonar invasiva tendem a ocorrer tardiamente no curso da doença, o que limita a sua utilização. A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax pode fornecer os primeiros sinais consistentes com aspergilose pulmonar, mas estes também não são totalmente específicos para a Aspergilose (2).

Deste modo, e para prevenir todos os inconvenientes que uma terapêutica empírica acarreta, é importante que sejam desenvolvidas técnicas alternativas, como a biologia molecular, que detetem precocemente as IFI, através de por exemplo, componentes específicos da constituição dos fungos, sobretudo no caso de doentes em estado crítico. Alguns dos componentes fúngicos avaliados por estas técnicas encontram-se resumidos na tabela 3 (8, 10, 25, 47).

Tabela 3-Técnicas alternativas para deteção precoce de infeções fúngicas invasivas e respetivos comentários (8, 10, 25, 47)

✓ Técnica	✓ Comentário
✓ <u>Deteção de ácidos nucleicos</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sempre foi considerada uma técnica alternativa com grande potencial; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Técnica baseada no PCR; ✓ Existe técnica comercial que deteta algumas espécies de <i>Candida spp.</i> e <i>Aspergillus spp.</i>; ✓ Com sensibilidade de 92% e especificidade de 95%; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Limitado pela falta de standardização.
✓ <u>Deteção de Beta-D-Glucano</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Componente da parede fúngica (exceto do <i>Zigomicetes</i> e <i>Criptococos</i>), não específico da espécie; ✓ Pode ser usado na deteção de candidíase, aspergilose e outras IFI; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Existem técnicas comerciais; ✓ Com sensibilidade de 70% e especificidade acima dos 85%; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ajuda a descartar a infeção.
✓ <u>Deteção Manano e anticorpo antimanano</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Específica para <i>Candida spp.</i> no soro; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Existe teste comercial; ✓ Com sensibilidade de 80% e especificidade de 85%; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ajuda a descartar a infeção.
✓ <u>Deteção de Galatomanano</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Principal inovação diagnóstica na última década; ✓ Componente da parede celular do <i>Aspergillus spp.</i>; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Existe teste comercial; ✓ Útil em doentes hematológicos em estado crítico; ✓ Com sensibilidade acima dos 70% e especificidade acima dos 85%; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Útil para seguimento da resposta terapêutica.

Nestes casos, a utilização de marcadores biológicos podem ser utilizados para, detetar precocemente as infeções fúngicas; para terminar a profilaxia, quando o marcador

indicar que o doente já não tem, ou já não está em risco de uma IFI; ou para monitorar o progresso da terapêutica (2).

Todavia deve ter-se em conta o elevado número de fatores que poderão levar a um resultado falso positivo como por exemplo: bacteriémia, diálise, a presença de gaze cirúrgica, albumina e antibióticos (8).

Após a identificação do fungo causador de patologia, a realização de AST, torna-se muito importante para que, de forma precoce, se faça a escolha do melhor antifúngico. Até à obtenção dos resultados dados por estes testes, que podem ser morosos (2, 26), temos de ter em conta os fatores de risco associados ao doente e a epidemiologia, pois caso seja necessário atuar, há que saber escolher o antifúngico mais adequado (12).

A suscetibilidade aos antifúngicos varia significativamente entre as diferentes espécies de *Candida* spp, a *Candida albicans*, por exemplo, permanece suscetível a Polienos, Flucitosina, Azóis, e Equinocandinas, a *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* são ambos suscetíveis aos Azóis e Polienos. Por sua vez, a *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida krusei* são inerentemente ou secundariamente resistentes ao Fluconazol. Além disso, foi verificada uma redução da suscetibilidade da *Candida krusei* à AmB. Os Triazóis de segunda geração e as Equinocandinas, parecem ser mais ativos do que a AmB e Fluconazol, contra a *Candida glabrata* e a *Candida krusei* (25).

Para além de todos estes fatores, os médicos que consideram instituir a terapêutica empírica para a candidémia, devem ter em conta a exposição prévia a Triazóis e ter em conta de que, a infeção pode ter sido causada por *Candida glabrata* (que parece ser consistentemente suscetível à Caspofungina e Flucitosina) (16). Para se instituir uma terapêutica empírica, é importante ter por base uma forte suspeita de IFI e não considerar apenas, os fatores de risco pois, a maioria dos doentes apresenta-se em estado crítico (8).

Como visto anteriormente, os doentes idosos têm uma maior probabilidade de ser infetados com *Candida glabrata* o que indica que, as Equinocandinas serão mais apropriadas para a terapêutica empírica, reduzindo assim a probabilidade da falha terapêutica e morte do doente (33).

Em diretrizes terapêuticas europeias e norte-americanas, o Voriconazol é o antifúngico de primeira linha recomendado para o tratamento da aspergilose invasiva (23).

Os fatores mais importantes associados com o pior prognóstico são, o estado imune negativo do doente, o atraso do diagnóstico precoce, a falta de tratamento antifúngico adequado e uma infeção causada por microrganismos resistentes (48).

Tendo em conta que há uma recomendação europeia para o tratamento profilático, de forma a prevenir o desenvolvimento de IFI e que os doentes mais predispostos são os doentes internados nos cuidados intensivos. Deve proceder-se consoante apresentado na seguinte tabela 4 (51).

Tabela 4-Situações clínicas que necessitam de terapêutica Profilática (51).

Situação Clínica	Terapêutica Profilática
Doente submetido a uma cirurgia abdominal e perfurações gastrointestinais recorrentes ou deiscência de anastomose.	<u>Fluconazol</u> (400 mg/dia) ou <u>Caspofungina</u> (70-50 mg/dia)
Doente ventilado por 48horas e que se espera que continue por ≥ 72 horas.	<u>Fluconazol</u> (100 mg/dia)
Doente ventilado e hospitalizado ≥ 3 dias, a receber antibióticos, com cateter venoso central, e com um ou mais dos seguintes: nutrição parenteral, diálise, cirurgia <i>major</i> , pancreatite, uso de esteroides e/ou imunossupressão.	<u>Caspofungina</u> (50 mg/dia)
Doente internado nos cuidados intensivos, submetido a uma cirurgia.	<u>Cetoconazol</u> (200 mg/dia)
Doente operado em estado critico e com previsão de internamento nos cuidados intensivos ≥ 3 dias.	<u>Fluconazol</u> (400 mg/dia)
Doente em estado crítico e com fatores de risco para IFI.	<u>Itraconazol</u> (400 mg/dia)

A decisão de iniciar uma terapêutica empírica antes de ter os resultados das culturas opcionais (hemoculturas, exsudato abdominal, ponta do cateter, entre outros) aplica-se particularmente à suspeita de IFI em doentes de alto risco (15). Tal como referido anteriormente, deve proceder-se de acordo com apresentado na Tabela 5 consoante a situação clínica apresentada pelo doente (38).

Tabela 5-Terapêutica empírica na suspeita de uma infecção fúngica invasiva (38).

Situação clínica	Terapêutica empírica
Doente com suspeita de candidemia e sem neutropenia	<u>Fluconazol</u> (dose de carga de 12mg/kg seguido de 6mg/kg/dia) ou <u>Caspofungina</u> (dose de carga 70mg seguido de 50mg/dia) ou <u>Anidulafungina</u> (dose de carga de 200mg seguido de 100mg/dia) ou <u>Micafungina</u> (100mg/dia).
Doente em estado severo a grave e/ou que já tenha sido exposto a Azóis e/ou que esteja em alto risco de ter uma infecção por <i>Candida glabrata</i> ou <i>Candida krusei</i>	<u>Caspofungina</u> (dose de carga 70mg seguido de 50mg/dia) ou <u>Anidulafungina</u> (dose de carga de 200mg seguido de 100mg/dia) ou <u>Micafungina</u> (100mg/dia).
Doente intolerante aos antifúngicos anteriormente referidos ou indisponibilidade dos mesmos	<u>Anfotericina B desoxicolato</u> (0,5-1,0 mg/kg/dia) ou <u>Anfotericina B lipossômica</u> (3-5 mg/kg/dia).
Doente com suspeita de candidemia e neutropênico	<u>Anfotericina B lipossômica</u> (3-5 mg/kg/dia) ou <u>Caspofungina</u> (dose de carga 70mg seguido de 50mg/dia) ou <u>Voriconazol</u> (6mg/kg dadas por IV, duas vezes por dia, para duas doses seguido de 3mg/kg duas vezes ao dia) <u>Fluconazol</u> (dose de carga de 12mg/kg seguido de 6mg/kg/dia) ou <u>Itraconazol</u> (3mg/kg duas vezes por dia) ou <u>Anfotericina B desoxicolato</u> (0,5-1,0 mg/kg/dia).

Existem diversos *scores* na literatura que podem auxiliar na decisão de iniciar a terapêutica antifúngica. Porém, e talvez devido às diferenças epidemiológicas locais, estes *scores* apresentam grande diversidade a nível da sua sensibilidade e especificidade (8), o que pode dificultar a tomada de decisão do clínico.

As diretrizes europeias (lançada em dois mil e doze) e americana (lançada em dois mil e nove) são baseadas em evidências científicas e enfatizam a necessidade de existir um diagnóstico rápido e de se iniciar o mais precocemente a terapêutica empírica com base na identificação dos indivíduos de alto risco e que podem beneficiar desta abordagem (15).

O seguinte esquema baseia-se nestas diretrizes, e resume a forma como se deve, cronologicamente, atuar perante a suspeita de uma IFI (figura 4) (8, 38, 51).

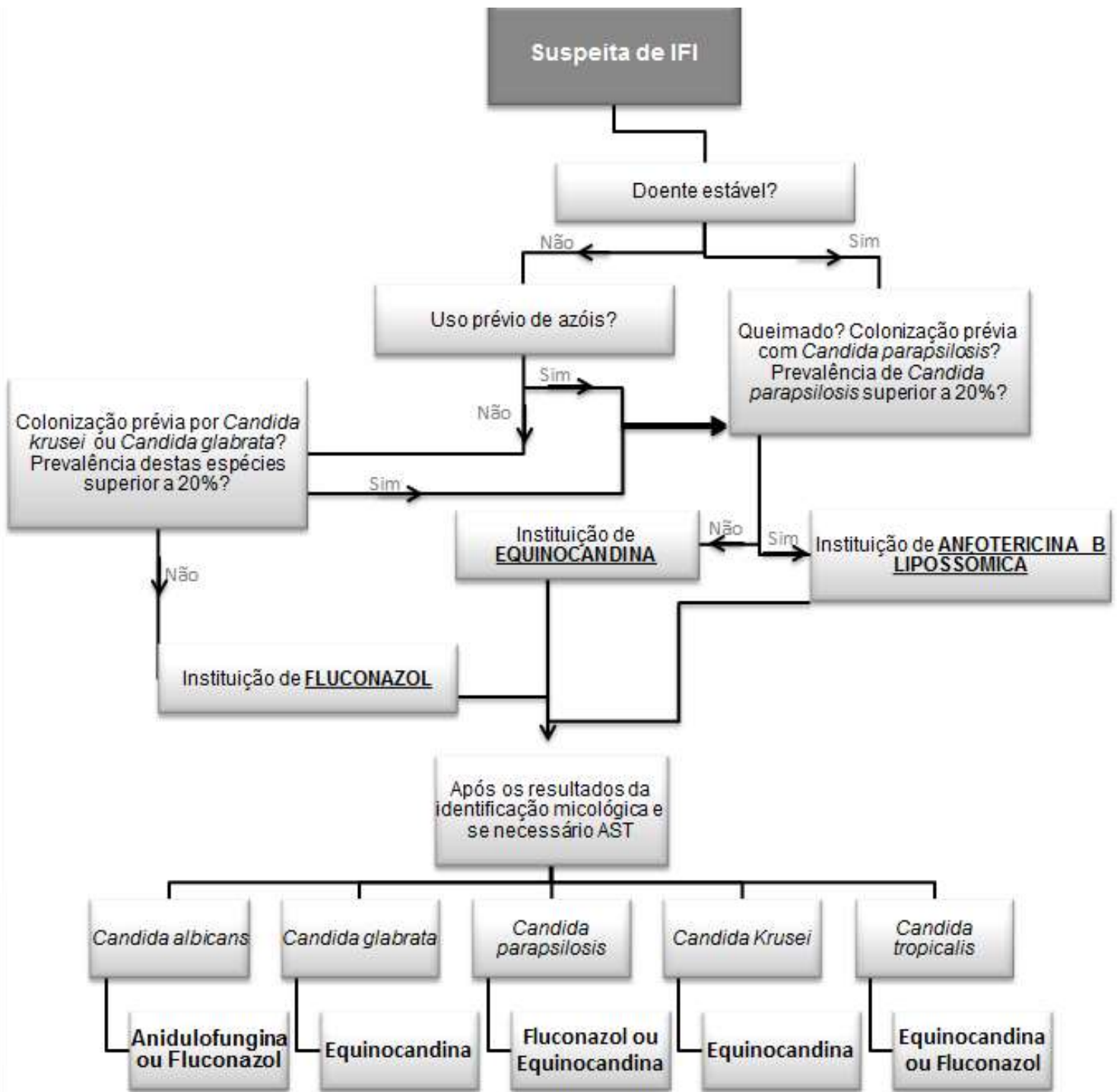


Figura 4- Esquema de atuação perante a suspeita de uma infecção fúngica invasiva (8,38,51).

Tal como referido anteriormente, a remoção dos cateteres consiste numa das ações iniciais a tomar, na presença de uma candidémia. Quando o cateter não pode ser retirado devem ser usadas formulações lipídicas de AmB ou uma equinocandina (51).

Relativamente à duração do tratamento, no caso de uma candidémia sem complicações, recomenda-se que seja de catorze dias após o final da candidémia. Devem ser realizados ecocardiografia transesofágica e fundoscopias para detetar o envolvimento de outros órgãos. A mudança para o tratamento oral pode ser considerada após dez dias de terapêutica intravenosa (51).

1.4.1- Terapêutica empírica em casos especiais

A seguinte tabela 6 resume o tratamento que deve ser instituído em casos especiais de candidíase (38, 51)

Tabela 6-Tratamento em casos especiais de candidíase (38,51).

Situação Clínica	1ª linha	2ª linha	Duração
<u>Candidíase crónica disseminada</u>	Se doente estável: <u>Fluconazol</u> (6mg/kg/dia); Se doente não estável: <u>LFAmB</u> (3-5mg/kg/dia) ou <u>AmB-d</u> (0,5-0,7 mg/kg/dia).	<u>Anidulafungina</u> (dose de carga de 200mg seguida de 100mg/dia) ou <u>Caspofungina</u> (dose de carga de 70mg seguida de 50mg/dia-durante 2 semanas) ou <u>Micafungina</u> (100mg/dia)	Semanas a meses. Até se resolverem todas as lesões. Doentes que fazem quimioterapia ou transplantes de células devem continuar com a terapêutica para evitar a recaída.
<u>IFI osteoarticular</u>	Se osteomielite: <u>Fluconazol</u> (6mg/kg/dia - durante 6-12meses) ou <u>LFAmB</u> (3-5mg/kg/dia - por 2semanas seguido do <u>Fluconazol</u>); Se artrite séptica: <u>Fluconazol</u> (6mg/kg/dia - durante 6semanas) ou <u>LFAmB</u> (3-5mg/kg/dia - por 2semanas seguido do <u>Fluconazol</u>).	<u>Equinocandina</u> ou <u>AmB-d</u> (0,5-1mg/kg/dia-durante 2semanas seguida de <u>Fluconazol</u>)	Semanas a meses.
<u>Candidíase do SNC</u>	<u>LFAmB</u> (3-5mg/kg/dia) - com ou sem <u>Flucitosina</u> (25mg/kg qid) - seguido com <u>Fluconazol</u> (6-12mg/kg/dia).	Nos intolerantes à <u>LFAmB</u> : <u>Fluconazol</u> (6-12mg/kg/dia)	Várias semanas até todos os sinais e sintomas desaparecerem.

Existem outros casos especiais que devem também ser tidos em conta como por exemplo os doentes pediátricos e grávidas. Estas situações encontram-se resumidas na tabela 7 (38).

Tabela 7-Tratamento de candidíase em caso de doentes pediátricos e grávidas (38).

Doentes Pediátricos	Grávidas
<u>AmB-d</u> (1mg/kg/dia) ou <u>Fluconazol</u> (12mg/kg/dia). Durante um máximo de três semanas	<u>Anfotericina B</u>

De acordo, com as categorias definidas pela FDA, para o uso de fármacos na gravidez, a maioria dos Azóis e Equinocandinas são classificados como pertencentes à categoria C, ou seja, devem ser evitados pois podem causar malformações no feto e a Flucitosina e Voriconazol são totalmente contraindicados e por isso pertencem à categoria D (38).

As crianças, por sua vez, têm uma variação na farmacocinética comparando com os adultos. Para além disso, os dados disponíveis são escassos (38) o que dificulta a escolha nestes casos.

1.5. Resistências

As resistências antifúngicas surgiram ao longo das últimas décadas e continuam a aumentar, o que representa uma preocupação crescente para o tratamento de doentes com infeções fúngicas invasivas, especialmente aquelas causadas por espécies de *Candida* spp. (46).

O aparecimento dos Triazóis (Fluconazol e Itraconazol) levou a que o seu uso profilaticamente e empiricamente se tornassem exagerados. Este uso excessivo levou ao desenvolvimento de resistências secundárias e levou à substituição de espécies sensíveis, por espécies intrinsecamente resistentes (35).

Ainda que, os antifúngicos sejam os mesmos na maior parte dos países, é importante reconhecermos quais os fungos predominantes em cada país, região ou área (hospital ou comunidade) e qual a sua suscetibilidade e/ou resistência aos antifúngicos (52).

Parece evidente que existem diferenças marcantes na distribuição das espécies e suscetibilidades aos antifúngicos entre os diferentes países, ressaltando a necessidade de uma vigilância contínua para monitorizar as tendências, na distribuição dos fungos e respetivas suscetibilidade (27, 32).

Foi por essa e outras razões que em dois mil e três foi criada uma harmonização dos *breakpoints* entre países europeus (52). Os *breakpoints* são definidos como CMI específicas que possibilitam a classificação do microrganismo como suscetível, intermédio e resistente (11, 53).

Durante a definição dos *breakpoint* há que se ter em conta diversos fatores (48):

1. As semelhanças e as diferenças nacionais em relação à dosagem máxima e mínima, as formulações disponíveis, indicações, práticas clínicas e alvo terapêutico;
2. As diferentes distribuições das CMI de espécies relevantes;
3. As relações de dose-efeito obtidas *in vitro*, em animais e humanos (dados farmacodinâmicas e farmacocinéticos);
4. Os diversos modelos, tais como a simulação de Monte Carlo, podem ser utilizados para ajustar o *breakpoint*;
5. Os dados clínicos relativos ao valor de CMI obtido;
6. Os *breakpoints* sugeridos pelas comissões são comparados e discutidos;
7. São procurados *breakpoints* consensuais;
8. Os *breakpoints* resultantes são testados em cada uma das principais espécies-alvo;
9. A comissão pode privar-se de definir os *breakpoints*, se a espécie é considerada um alvo pobre ou não há provas suficientes de que, a espécie é um bom alvo para o fármaco.

Embora os *breakpoints* sejam baseados em relações de farmacocinética e farmacodinâmica, estes também têm em conta outros fatores como, o regime terapêutico, a toxicologia, os mecanismos de resistências, os dados clínicos e a distribuição das CMI das espécies selvagens. Os *breakpoints* são usados para diferenciar estirpes, para as quais existe uma alta probabilidade da terapêutica ser efetiva, ou seja, os clinicamente suscetíveis, das estirpes em que existe uma baixa probabilidade do tratamento ser eficaz, isto é, os clinicamente resistentes (52).

Nas bactérias, a classificação é de suscetível, intermédio e resistente. Sensibilidade dose-dependente é uma classificação única dos antifúngicos. Consiste nos isolados com CMI que se aproximam dos níveis sanguíneos e tecidulares mas nos quais a resposta pode ser inferior ao que ocorre nos isolados tradicionalmente sensíveis. Um microrganismo assim classificado indica que a infeção é passível de ser tratada com um antifúngico em causa mas, com doses superiores às doses *standard*, assumindo que a concentração ótima necessária é alcançada no local da infeção (11). Assim, uma estirpe clinicamente intermédia ou dose-dependente é associada às estirpes para as quais a atividade do agente antifúngico tem uma ação final incerta (52).

De acordo com a EUCAST, uma estirpe selvagem não possui mecanismos de resistência adquirida nem mutacional perante um agente antifúngico. As estirpes não-selvagens apresentam, por sua vez, em regra, valores de CMI mais elevados quando comparadas com as estirpes selvagens. Apesar disto, podem, mesmo assim, responder ao tratamento instituído (52).

No que respeita às resistências aos antifúngicos é importante fazer a distinção entre a resistência *in vitro* e a resistência clínica. A primeira consiste numa medida laboratorial que

incorpora a experiência clínica e os resultados obtidos nos testes de suscetibilidade aos antifúngicos. Neste tipo de resistência temos dois subgrupos: as primárias ou intrínsecas (em que o fungo é resistente, mesmo antes de entrar em contacto com o antifúngico) e as secundárias ou adquiridas (em que o fungo se torna resistente após entrar em contacto com o antifúngico). As resistências clínicas são definidas como a persistência da infecção, mesmo após a instituição de uma terapêutica antifúngica apropriada. Existe uma grande variedade e complexidade de mecanismos que explicam as resistências adquiridas (54). Dentro dos diversos mecanismos explicativos, a bomba de efluxo parece ser a mais importante no desenvolvimento de resistências adquiridas aos Azóis (30, 54). Outro tipo de mecanismo de resistência aos Azóis consiste numa mutação genética que origina uma superprodução de ergosterol. A resistência à AmB, que é considerada como rara, baseia-se numa mudança dos esteróis da membrana celular enquanto, a resistência verificada à 5-FC se dá devido a uma mutação no gene alvo e/ou uma redução da absorção do fármaco (54).

As resistências têm vindo a aumentar a cada ano, tal como as IFI. Apesar da ampla gama de antifúngicos disponíveis no mercado, a escolha muitas vezes pode ser limitada. Historicamente as espécies de *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* foram as principais responsáveis por IFI, no entanto, atualmente surgem espécies emergentes que devem ser tidas em conta (54) e que reforçam a importância da realização de AST (46). A *Candida glabrata*, por exemplo, apresenta uma elevada capacidade de desenvolver resistências aos antifúngicos e possui uma sensibilidade muito reduzida ao Fluconazol (54).

As resistências secundárias parecem ter surgido na altura em que foram utilizadas doses subterapêuticas em doentes com VIH (20, 55). As resistências têm a capacidade de elevar os valores de CMI, levando a uma posterior falha no tratamento (36).

As resistências são quantificadas pelo valor do CMI, isto é, são obtidas as concentrações mais baixas de um antifúngico a partir da qual há inibição do crescimento (20). Nesta metodologia usam-se concentrações graduais de antifúngico, medindo-se assim, a capacidade deste inibir ou não o crescimento do microrganismo em causa (53).

Existem diversos fatores que podem afetar o valor do CMI (Tabela 8) (48).

Tabela 8-Fatores que afetam o valor da concentração mínima inibitória (48).

Fatores específicos do organismo	Fatores específicos do fármaco	Outras variáveis
Características de crescimento variáveis	Solubilidade limitada de alguns agentes	Inóculo
Pleomorfismo; conídios vs hifas	A inibição parcial que resulta em <i>trailing</i>	Formulação do Meio e pH
Crescimento aeróbio ou anaeróbio	Efeitos do tampão e pH sobre atividade do fármaco	Ágar vs Caldo
O meio, pH e temperatura podem afetar o crescimento e pleomorfismo do fungo	Interação com componentes do meio e do tampão	Tipo de tampão (MOPS versus fosfato)
		Temperatura e duração da incubação
		Leitura final do CMI

Contudo, e devido ao aumento das resistências, é importante que seja feita de forma rotineira a avaliação da suscetibilidade para o Fluconazol, para espécies de *Candida spp.*, em locais estéreis (44, 52) de modo a perceber qual a evolução e a melhor terapêutica a usar-se empiricamente, de acordo com a população em estudo.

As resistências primárias ainda se encontram pouco documentadas mas, com o avançar dos anos, é possível perceber que existem muitas espécies intrinsecamente resistentes aos antifúngicos. Alguns exemplos podem ser observados na tabela 9 (16, 24, 54).

Tabela 9-Exemplos de fungos intrinsecamente resistentes e respectivos fármacos (16, 24, 54).

Fungo intrinsecamente resistente	Fármaco
<i>Aspergillus terreus</i>	Anfotericina B
<i>Fusarium spp</i>	
<i>Aspergillus spp</i>	Fluconazol
<i>Candida krusei</i>	

Assim, sempre que se administre um antifúngico é importante ter este fator em conta, de forma a aumentar as probabilidades de cura do doente e diminuir ao máximo a toxicidade, gastos e falha terapêutica. Para além disso, há que considerar e ter em mente, de

igual forma, a epidemiologia local, pois o que se verifica numa área hospitalar, pode não ser verdadeiro numa outra. Assim sendo, é importante que cada localidade defina a sua respetiva epidemiologia, de forma a que, a escolha do antifúngico seja mais assertiva.

Os novos agentes antifúngicos, os Triazóis, Equinocandinas, Voriconazol e Caspofungina, parecem ser altamente ativos contra todas as espécies de *Candida spp.*, incluindo contra aqueles que são resistentes ou menos sensíveis ao Fluconazol (27).

Tem sido demonstrado que, a maioria dos isolados resistentes ao Fluconazol também exhibe suscetibilidade diminuída para o Voriconazol. Isto indica que pode existir resistência cruzada entre diferentes Azóis (27).

A resistência cruzada foi definida como sendo uma resistência apresentada a dois ou mais antifúngicos da mesma classe (56).

A *Candida krusei*, por exemplo é intrinsecamente resistente ao Fluconazol e muitas vezes demonstra uma diminuição da suscetibilidade à AmB e Flucitosina, embora continue a ser suscetível à Caspofungina, Voriconazol, Posaconazol e Ravuconazol (16).

A *Candida rugosa* demonstrou ter uma suscetibilidade diminuída à AmB, Nistatina e Fluconazol. Esta propriedade adicionada à aptidão para colonizar a pele podem ajudar a explicar, o facto desta espécie, ter causado vários surtos de difícil controlo em hospitais (16).

Embora a *Candida glabrata* tenha alguma suscetibilidade ao Fluconazol, esta espécie pode facilmente desenvolver resistência adquirida, particularmente em doentes que já tenham recebido profilaticamente ou num tratamento prévio, o Fluconazol (16).

Estudos internacionais demonstraram a excelente potência da Caspofungina contra culturas de *Candida spp.*, incluindo contra aquelas que eram resistentes ao Fluconazol (27).

A *Candida parapsilosis* é por sua vez, menos suscetível do que as outras espécies à nova classe das Equinocandinas (24).

Espécies de *Aspergillus* são geralmente suscetíveis a vários antifúngicos, no entanto, as resistências intrínsecas e adquiridas já foram documentadas. A AmB tem uma atividade limitada contra *Aspergillus terreus* e várias espécies do *Aspergillus fumigatus* são intrinsecamente resistentes aos Azóis. Na Europa, tem sido verificado um aumento do número *Aspergillus fumigatus* resistente ao triazol (48).

2. Evolução dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos

Como é possível constatar, as resistências foram uma das causas da evolução dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos. Outras causas que levaram a esta evolução foram: o aumento de fungos isolados em humanos; a maior quantidade de antifúngicos existentes no mercado; as mudanças epidemiológicas dos antifúngicos e das infeções, o aparecimento de uma maior variabilidade de testes; a necessidade de standardização destes testes; o aparecimento de espécies emergentes; a comparação de atividade dos diversos antifúngicos e a era da SIDA (tabela 10) (21, 52, 55, 57-60).

Tabela 10-Causas da evolução dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos (21, 52, 55, 57-60).

Causas da evolução dos AST
A era da SIDA.
Aparecimento de espécies emergentes
Aumento do número de antifúngicos no mercado
Aumento do número de fungos isolados em humanos
Comparar atividade dos vários agentes antifúngicos
Maior número de testes disponíveis
Mudanças epidemiológicas dos antifúngicos e das infeções
Necessidade de standardização
Resistências aos antibióticos

Internacionalmente este tema começa a dar agora os maiores passos no seu desenvolvimento (61).

Existem dois tipos de classificação dos testes de suscetibilidade: os qualitativos e os quantitativos. Os qualitativos, geralmente, referem-se ao método de *Kirby-Bauer* nos quais são inseridos, numa placa com ágar, pequenos discos redondos com um antifúngico. O antifúngico difunde-se do disco e cria um halo de inibição. A dimensão do halo criado depende da sensibilidade do fungo ao antifúngico. O diâmetro do halo de inibição é medido em milímetros e a medida obtida é cruzada com referências internacionais que indicam, se se trata de uma estirpe resistente ou suscetível ao antifúngico em causa. Este método, no entanto, não permite determinar o valor de CMI. Os testes de sensibilidade quantitativos podem ser realizados utilizando microdiluição ou macrodiluição. Este tipo de teste, ao contrário do anterior, origina valores de CMI. A CMI é expressa em micrograma por mililitro e refere-se à concentração mais baixa de antifúngico que inibe o crescimento de um microrganismo. O método de macrodiluição envolve a preparação de tubos de ensaio que contêm volumes de um mililitro de diferentes concentrações de antifúngicos. Os testes que usam a macrodiluição têm sido amplamente substituído por métodos baseados em microdiluição. O método de microdiluição utiliza uma placa com noventa e seis poços com concentrações variadas de antifúngicos. Ambos os métodos utilizam um inóculo de partida padronizado, conforme definido pelas diretrizes internacionais e são incubados durante um período de tempo predeterminado. Os métodos quantitativos são considerados os métodos de referência para os testes de sensibilidade por causa dos seus elevados níveis de reprodutibilidade. As concentrações mínimas inibitórias são valores específicos de número inteiro, que correspondem a uma interpretação de suscetibilidade ou *breakpoint* (11).

Os testes de suscetibilidade aos antifúngicos são especialmente desenvolvidos para os fungos que causam doenças e sobretudo para os que apresentam maiores percentagens de resistências (59). Também são importantes na realização de estudos epidemiológicos, na criação de bases de dados locais, para comparar atividade dos diversos antifúngicos

existentes no mercado (57, 59), fazer uma gestão da terapêutica dos doentes, vigiar as resistências (36, 57), definir o espectro de ação dos antifúngicos, determinar o grau da atividade antifúngica dos compostos desenvolvidos, previsão do resultado clínico e otimização da terapêutica antifúngica (62).

No entanto, os AST não devem ser realizados rotineiramente (62, 63) pois, consistem em métodos com elevados custos e com necessidade de pessoal experiente (62).

Idealmente os AST deveriam ter as características apresentadas na tabela 11 e por isso a sua utilização e exploração representa uma necessidade do nosso país, de forma a melhorar as características e intervenções a nível das IFI.

Tabela 11-Caraterísticas ideais de um teste de suscetibilidade aos antifúngicos.

Caraterísticas ideais dos AST
Baratos
Disponíveis localmente
Fáceis
Rápidos
Relacionar os seus resultados com o sucesso clínico
Reprodutíveis

A experiência do leitor será fundamental na leitura do CMI, pois a leitura é visual e pode ser dificultada no caso da presença de *trailing* (62). O *trailing* surge pelo facto de fármacos como os Azóis e a Flucitosina levarem a uma inibição do crescimento incompleta, conduzindo a um arrastamento do crescimento do fungo (9). Para facilitar a leitura, a EUCAST recomenda associação da espectrofotometria com ajuda do azul-de-metileno (62). O azul-de-metileno melhora os limites da zona de inibição, facilitando assim a leitura (62).

Algumas das limitações dos AST são: necessidade de mão de obra qualificada, pois estes testes são manuais; a interpretação destes testes deve ser realizada com muita experiência e precaução (10, 62) de forma a minimizar erros e complicações no doente; o tempo de espera é relativamente grande para a obtenção de resultados (37); o CMI não é uma medida físico-química (64, 65), não reproduzem as condições reais *in vivo* (37, 64) (tabela 12) e os custos associados às infraestruturas necessárias à realização destes testes (37, 62). A par das dificuldades de interpretação dos resultados dos AST para os fungos *in vitro*, temos ainda de considerar que as CMI não demonstram uma correlação direta entre o CMI e a resposta ao

Tabela 12-Condições *in vitro* que diferem do *in vivo* (37, 62).

Características que modificam o comportamento <i>in vivo</i> dos AST
Carga da infecção
<i>Compliance</i>
Concentração estática do antifúngico
Falta de escolha de antifúngico
Farmacocinética do fármaco (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação)
Fatores do hospedeiro (sistema imunitário, local da infecção,...)
Fatores do microrganismo (p.ex: produção de toxinas)
Terapêutica tardia

antifúngico (20, 37). Isto pode dever-se ao facto de que por exemplo o *breakpoint* para o Fluconazol fora predominantemente baseado em dados da candidíase oral e não na candidémia (16). A discordância entre resultados *in vitro* e *in vivo* é explicada pela regra dos noventa-sessenta. Após a compilação de inúmeros dados clínicos, foi possível criar esta regra (52) que enuncia que: estirpes com suscetibilidade aos antifúngico, respondem aproximadamente em noventa por cento dos casos a esse medicamento enquanto que, estirpes resistentes respondem em aproximadamente sessenta por cento dos casos (20, 48). No entanto, é importante ter em conta de que, existem infeções que não irão responder ao antifúngico mesmo com o aumentar da dose e que outras infeções irão responder ao antifúngico mesmo com a utilização de doses baixas e até mesmo sem a instituição de qualquer terapêutica (52).

Durante vários anos, os AST eram pouco entendidos, nada estandardizados e sem reprodutibilidade inter e intra laboratórios (20, 55). A estandardização é essencial. Através de um estudo realizado em fungos, confirmou-se que alterando minimamente as condições do meio, como o tamanho do inóculo e pH, os resultados obtidos eram diferentes, ou seja, a suscetibilidade e/ou resistência variava (20, 55, 62)

Nos últimos anos, vários estudos foram realizados pelo CLSI (antiga NCCLS), para determinar CMI e valores epidemiológicos para a *Candida* spp. (57). A estandardização internacional dos AST para *Candida* spp. representa, hoje em dia, um papel muito importante na gestão de infeções. Foram desenvolvidos dois métodos pelos CLSI e EUCAST que em termos qualitativos e quantitativos são semelhantes para os Azóis e Equinocandinas (57).

Como os AST estão a ser estandardizados a nível internacional, de forma a criar uma base dados de cada população, é importante que o nosso país acompanhe de forma equivalente este progresso, para que futuramente consiga agir rápida e eficazmente.

3. CLSI e EUCAST

Diversas sociedades microbiológicas e grupos de investigadores de vários países, durante os anos oitenta, desenvolveram técnicas para estudar a sensibilidade aos antifúngicos. A maioria destas técnicas utilizava técnicas de diluição em caldo e tinham por base o cálculo do CMI (35).

O primeiro método de referência a aparecer, o denominado *gold standard*, foi o método desenvolvido pelo CLSI (35, 55) e era um método de macrodiluição (55).

Esta instituição aprovou um método de referência para realizar estudos de sensibilidade em leveduras (documento M27-A) e outro para fungos filamentosos (documento M38-A2). Estes métodos descrevem técnicas de macro e microdiluição para determinar a CMI, cujas características principais incluem um método espectrofotométrico para a preparação do inóculo, meio de cultura RPMI a pH7, utilização de antifúngicos em pó, leitura visual dos tubos ou placas, cálculo da CMI tendo como base percentagens de inibição e recomendações para o controlo de qualidade dos resultados (35, 52).

Como este apresentava algumas limitações, foi sujeito a modificações, originando os denominados *NCCLS-like*, como é o caso do método desenvolvido pela EUCAST e da ESCMID. O método padrão da EUCAST baseia-se no documento M27-A da CLSI e propõe modificações para determinar a CIM de leveduras. Entre outras modificações destacam-se o suplemento do meio de RPMI com dezoito gramas de glucose (RPMI 2%), o aumento do inóculo (1.5×10^5 UFC/ml) e a leitura espectrofotométrica. Estas modificações tiveram por objetivo diminuir o tempo de incubação para obter a CIM e eliminar a subjetividade da leitura visual para cálculo das percentagens de inibição. As CIM obtidas pelo método EUCAST têm uma elevada correlação com as obtidas pela CLSI (> 85%) pelo que podem constituir uma alternativa semiautomatizada (35). O documento M27-A, criado em mil novecentos e noventa e sete pelo CLSI, onde é documentado o teste para o Fluconazol, Itraconazol e Flucitosina para espécies de *Candida* spp. (37, 52) e mais tarde, os documentos M38-A2 e M51-A, usados para os fungos filamentosos (52) permitiram a orientação do médico na terapêutica (35, 37, 52, 58), quer na mudança de antifúngico, quer na alteração da posologia da terapêutica empírica (66). Tal, não ocorreria sem o surgimento dos AST, daí se salientar mais uma vez, a importância destes testes.

A seguir apresentam-se as tabelas 13 e 14 que resumem a relação entre espécies e fármacos após a análise das CMI obtidas pela EUCAST. A primeira refere-se às espécies de *Candida* spp. e a segunda às espécies de *Aspergillus* spp.

Tabela 13- Valores interpretativos dos *breakpoint* para espécies de *Candida* spp. (67)

Agentes Antifúngicos	CMI breakpoint (mg/L)									
	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Anfotericina B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anidulafungina	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	0,002	4	0,06	0,06
Caspofungina	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	-	NE	NE
Fluconazol	2	4	0,002	32	-	-	2	4	2	4
Itraconazol	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP
Micafungina	0,016	0,016	0,03	0,03	EI	EI	0,002	2	EI	EI
Posaconazol	0,06	0,06	EI	EI	EI	EI	0,06	0,06	0,06	0,06
Voriconazol	0,12	0,12	EI	EI	EI	EI	0,12	0,12	0,12	0,12

O método utilizado para elaborar a tabela 13 seguiu o procedimento estandardizado pela EUCAST com meio RPMI 1640 com dois por cento de glucose e tampão MOPS; incubado entre dezoito a vinte e quatro horas e lido através de espectrofotometria.

Tabela 14- Valores interpretativos dos *breakpoint* para a espécie de *Aspergillus* spp. (67).

Agente antifúngico	CMI breakpoint (mg/L)							
	<i>A. flavus</i>		<i>A. fumigatus</i>		<i>A. terreus</i>			
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Anfotericina B	EI	EI	1	2	-	-	-	-
Anidulafungina	EI	EI	EI	EI	EI	EI	EI	EI
Caspofungina	EI	EI	EI	EI	EI	EI	EI	EI
Fluconazol	-	-	-	-	-	-	-	-
Itraconazol	1	2	1	2	1	2	1	2
Micafungina	EI	EI	EI	EI	EI	EI	EI	EI
Posaconazol	EI	EI	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25
Voriconazol	EI	1	2	EI	EI	EI	EI	EI

O método utilizado para elaborar a tabela 14 seguiu de igual forma o procedimento criado pela EUCAST com meio RPMI 1640 com dois por cento de glucose e tampão MOPS; incubado durante quarenta e oito horas e lido visualmente.

Estes *breakpoints* são validados desde o dia onze de março de dois mil e treze (67).

Até aos finais de dois mil e treze, em todos os Hospitais portugueses foram seguidas as normas americanas (CLSI), a partir de dois mil e quatorze foi alterado o referencial, utilizando-se neste momento, apenas as normas europeias da EUCAST.

O método desenvolvido pela EUCAST baseou-se nas guidelines do CLSI (31), adaptando-as para a sociedade europeia. Este comité apresenta, em geral, valores de CMI mais baixos (62) o que significa que uma estirpe é definida como resistente a um determinado antifúngico para valores mais baixos (56). Esta medida teve como grande objetivo, a sensibilização da sociedade, em especial os profissionais de saúde, de modo a diminuir a utilização de antibióticos e antifúngicos e restringir a sua utilização a casos inevitáveis. A EUCAST, relativamente aos fungos editou um documento com o nome de E Def. 7.1 (61), que em termos de resultados é considerada como sendo equivalente ao criado pela CLSI (62).

Quer a EUCAST quer o CLSI publicaram atualizações dos seus procedimentos de referência. A última realizada pela EUCAST foi em dois mil e doze e designou-se de *Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2* mantendo-se a microdiluição. Esta atualização incluiu informação relacionada com os solventes utilizados com a Caspofungina, Micafungina e Fluconazol. No caso das Equinocandinas, o solvente recomendado é o DMSO, ao invés de água e soro fisiológico, pois este apresenta maior reprodutibilidade das CMI e ajuda a distinguir com maior fiabilidade as estirpes sensíveis das resistentes (61). Do ponto de vista da química, as Equinocandinas são mais solúveis no meio de DMSO, o qual apresenta uma constante dielétrica mais baixa do que a água. Esta maior solubilidade permite que as Equinocandinas permaneçam mais dispersas e acessíveis, para o seu alvo celular melhorando assim, a discriminação entre as estirpes suscetíveis das resistentes (68).

Relativamente à leitura espectrofotométrica, uma densidade menor ou igual a 0,2 indica que houve um crescimento escasso e que é necessário uma nova incubação de doze a vinte e quatro horas. A *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* são exemplos em que se pode verificar esta situação. A maior novidade na atualização deste documento relaciona-se com o *Cryptococcus* spp. Como estas espécies são leveduras não fermentadoras, o crescimento pode ser comprometido e assim, recomenda-se a utilização do método da EUCAST e caso as placas apresentem uma densidade ótica abaixo dos 0,2; o teste deve ser repetido a 30°C (61).

Relativamente ao procedimento criado pelo CLSI, publicado com o nome de *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard-Third Edition Document M27-A3*, não se verificaram muitas alterações, sendo que as mais significativas se relacionam com a obtenção das CMI com vinte e quatro horas de incubação. Este método do CLSI aconselha a leitura às quarenta e oito horas de incubação e apenas vinte e quatro horas para casos concretos. Outra novidade neste documento é verificada a nível dos testes de sensibilidade aos antifúngicos, mediante o uso do método de difusão em ágar. Este

método recomenda o uso de discos de Fluconazol e Voriconazol, ágar sólido *Mueller-Hinton*, dois por cento de glucose e azul-de-metileno. Todas estas modificações tornam a leitura mais rápida e de maior fiabilidade, para detetar as resistências de *Candida spp.* ao Fluconazol (61).

Tanto o método desenvolvido pela EUCAST como do CLSI utilizam o meio RPMI 1640. Dentro das várias formulações existentes, estes métodos utilizam o meio que não possui bicarbonato mas que, possui glutamina e glucose na sua constituição (62).

O meio utilizado afeta em grande parte, os resultados obtidos no final, por isso é importante que, o meio providencie um crescimento ótimo dos fungos pois assim, são aumentadas as probabilidades de serem expressos todos os fenótipos e se compreender na totalidade a suscetibilidade e/ou resistência do fungo (69). O RPMI é o meio selecionado pois, diversos estudos demonstram que, este meio tem a capacidade de originar resultados reprodutíveis da suscetibilidade aos antifúngicos *in vitro* para as leveduras (69).

Este meio apresenta como vantagens, perante outros meios, o facto de ser: económico, quimicamente definido; simples de preparar; tamponado corretamente com carbonato e fosfato e por fim, pelo facto de possuir um indicador de pH, o vermelho de fenol, que facilita a leitura (70). Dentro das desvantagens, este meio gera um crescimento mais lento, o que pode originar no final uma CMI errada, pois um fungo que demorará mais tempo a crescer poderá ser lido como suscetível ao antifúngico. Para diminuir essas probabilidades, o atual CLSI recomenda a incubação durante vinte e quatro horas para espécies de crescimento rápido como *zygomycete*; setenta e duas horas para os fungos de crescimento lento e quarenta e oito para as restantes espécies. (69).

Contudo, e apesar das muitas semelhanças destes dois métodos (CLSI e EUCAST), estes também apresentam diferenças, desde a densidade do inóculo até ao tempo de incubação (tabela 15) (36, 48, 62).

Tabela 15-Diferenças entre os dois métodos *standard* (36,48,62).

	Tempo de incubação	Densidade do inóculo	Fundo da placa	Leitura	Concentração de glucose (%)
EUCAST	24h	Maior	Plano	Espetrofotometria	2
CLSI	48h	Menor	Redondo	Visual	0,2

Como vantagens evidentes, o método da EUCAST é menos laborioso e de mais fácil interpretação. Ambos os métodos apresentam desvantagens, por serem métodos de microdiluição; por necessitarem de tempos longos de incubação; não detetarem estirpes resistentes à AmB (a utilização do meio AM3 e do Etest é melhor); não possuem *breakpoints* para todos os fungos e agentes antifúngicos presentes no mercado, terem a interpretação dificultada se as culturas apresentarem *trailing* (35, 62) e por serem restritos a laboratórios de micologia especializados (35, 46).

Tanto os métodos do CLSI, como o do EUCAST têm a capacidade de fornecer dados clinicamente úteis e são capazes de distinguir espécies que adquiriram ou não a resistência (36). Ambos os métodos são revistos e atualizados periodicamente, de forma a que, as resistências emergentes e novas espécies sejam conhecidas (61).

Os métodos de referência são recomendados nas seguintes situações (61):

- Desenvolvimento de *breakpoints*;
- Confirmar resistências *in vitro* detetadas com os testes comerciais;
- Vigilância epidemiológica;
- Ser método padrão com as quais se comparam as novas técnicas de sensibilidade;
- Avaliação do espectro de atividade dos novos antifúngicos;
- Estudos de sensibilidade nas espécies fúngicas pouco frequentes.

A AmB, o Itraconazol, o Posaconazol e o Voriconazol são todos determinados pela menor concentração que impede o crescimento do fungo. As Equinocandinas por sua vez, não fornecem uma CMI, mas sim uma CME. Isto acontece porque as Equinocandinas atacam o crescimento das hifas, o que resulta num crescimento anómalo. Este crescimento é facilmente visualizado (48).

4. Testes comerciais

Posteriormente surgiram testes comerciais que se basearam nos métodos padrão do CLSI e EUCAST. A principal utilidade destes testes prende-se no facto destes serem capazes de detetar resistências ao Fluconazol (que em termos de micologia representa o maior problema) (61).

Quando se analisam os testes de sensibilidade disponíveis no mercado, muitos deles são dispendiosos e inviáveis, especialmente em pequenos laboratórios (63). A FDA autorizou até à data três testes comerciais de AST para *Candida* spp. (36) (tabela 16) e estes caracterizam-se por serem fáceis de instalar em laboratório (61), terem uma boa concordância com os métodos *standard* (36) e serem mais baratos (61).

Tabela 16-Testes autorizados pela *Food and drug administration*

Testes comerciais autorizados para realizar AST
Sensititre YeastOne
Vitek 2
Etest

Estes testes constituem modificações dos métodos padrão, em relação ao ágar ou métodos BMD (36, 46). As vantagens apresentadas por eles são o facto de serem fáceis de realizar, flexíveis, rápidos e estandardizados (31, 36, 71). Como desvantagens, este tipo de testes comerciais apresenta o facto de serem geralmente limitados pela determinação da CMI final através da análise visual (subjetividade) e pela sua recuperação lenta (o ponto final é alcançado em 24 a 48 h) (46). A tabela 17 apresenta as vantagens e desvantagens apresentadas por cada teste (31, 36, 71).

Tabela 17-Comparação das vantagens e desvantagens dos testes comerciais (31, 36, 71)

Teste comercial	Caraterísticas vantajosas	Desvantagens
<u>Etest</u>	<ul style="list-style-type: none"> → Quantifica diretamente a suscetibilidade avaliando o CMI; → Pode ser usado em bolores e leveduras; → Seguro e reprodutível; → Resultados compatíveis com os do CLSI; → Resultados melhorados em relação às Equinocandinas quando comparado com o método do CLSI. 	<ul style="list-style-type: none"> → Leitura das culturas de <i>Aspergillus</i> spp. difíceis de interpretar.
<u>Sensititre YeastOne</u>	<ul style="list-style-type: none"> → Resultados melhorados para Anfotericina B, Itraconazol, Voriconazol e Posaconazol em <i>Aspergillus</i> spp. quando comparado o método do CLSI; → Fácil de interpretar; → Tem um substrato cromogéneo (<i>Alamar blue</i> ou MTT) que simplifica a leitura; 	
<u>Vitek2</u>	<ul style="list-style-type: none"> → Método automático; → Lê por espectrofotometria; → Tem acoplado a identificação de fungos; → Alta reprodutibilidade; → Concordância com o método do CLSI. 	

Em geral, todos eles permitem avaliar a suscetibilidade à AmB, Flucitosina, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol e Equinocandinas (36).

Relativamente ao método do Etest este é um método simples que envolve a inoculação da superfície de uma placa de ágar seguida da aplicação de uma tira de plástico, que contém um gradiente de concentração de antifúngico para o qual se pretende determinar a CIM. Aprovado pela FDA para a suscetibilidade *in vitro* de *Candida* spp. contra Fluconazol e Itraconazol.

Após a incubação de um organismo suscetível, é possível visualizar-se uma elipse de inibição. Este método é adequado para leveduras e fungos filamentosos, e se o operador possuir experiência na leitura do teste, este torna-se um método reprodutível e de confiança que produz resultados que se correlacionam bem com a metodologia do CLSI para AmB, Fluconazol, Itraconazol, Flucitosina, Voriconazol, Posaconazol e Caspofungina. Foi considerado um dos mais eficazes quando comparado com o método de referência para a deteção da resistência à AmB em *Candida* spp. Utilizaram-se vários meios sendo o mais utilizado o RPMI suplementado com glucose a 2%. Uma exceção a esta estreita correlação é vista com a AmB para o qual o Etest parece produzir resultados numa faixa de concentração que facilita a distinção de estirpes sensíveis e resistentes. Uma condição com o Etest é que se a resistência for detetada numa espécie em que não se esperava, deve ser confirmada por um segundo método (55, 62).

No que respeita ao teste Sensititre YeastOne este é igualmente um método fácil de executar e confiável e pode ser uma boa alternativa para testar antifúngicos *in vitro*. Foi aprovado pela FDA e baseia-se na diluição em caldo com um substrato cromogéneo que facilita a interpretação das CIM. Recentemente foi incorporado a este teste a determinação da CIM para o Voriconazol e Caspofungina. Apesar dos resultados obtidos para a AmB serem insuficientes, Sensititre YeastOne é um método simples e reprodutível para testar drogas antifúngicas contra isolados de *Candida* spp. e particularmente para estirpes resistente e produtora de *trailing* (31, 62).

Por fim, o teste Vitek2 tem a vantagem de ser um método totalmente automatizado que determina o crescimento do fungo espectrofotometricamente e que permite a identificação de fungos e a determinação da CMI. Este método é fácil de executar, e não necessita de qualquer manipulação complexa. As diluições e inoculações são feitas através de um processo de enchimento a vácuo e, em seguida, selados e colocados no leitor automaticamente. O sistema utiliza um programa de *software* integrado que valida e interpreta os resultados. Mais uma vantagem é que o sistema Vitek 2 é capaz de determinar o valor de CMI mais rapidamente do que os outros testes comerciais. O Vitek 2 é uma técnica de confiança para determinar quer suscetibilidade de *Candida* spp. quer de outras espécies, tais como *Cryptococcus neoformans* e espécies emergentes. É também uma técnica de confiança para identificação de resistência *in vitro* à AmB e Azóis. Tem a vantagem de ser mais rápida e mais fácil do que os procedimentos desenvolvidos, quer pelo CLSI ou o EUCAST (71, 72).

Para avaliar o desempenho destes métodos comerciais, devem ser usadas estirpes de controlo de qualidade. A EUCAST recomenda *A. fumigatus* ATCC 204305, *A. flavus* ATCC

204304, *A. fumigatus* F 6919, *A. flavus* CM 1813, *C. parapsilosis* ATCC 22019 (leitura após dezoito a vinte e quatro horas de incubação) ou *C. krusei* ATCC 6258 (leitura após dezoito a vinte e quatro horas de incubação) (48).

Recentemente, novos métodos biofísicos apareceram e mantêm a promessa de acelerar significativamente a detecção de infecções causadas por fungos patogénicos que são resistentes a um ou mais antifúngicos. Este tipo de métodos tem demonstrado ser capaz de fornecer informações úteis, mais cedo do que os métodos convencionais de AST. No entanto, e apesar do grande potencial destes testes, são necessários mais estudos para melhor definir a sua reprodutibilidade e padronização (46).

No HSM os testes Etest e Vitek2 representam os mais utilizados, quer na investigação da sensibilidade das bactérias como nos fungos.

5. Como e quando usar um teste de suscetibilidade aos antifúngicos.

A decisão da realização de um teste de suscetibilidade aos antifúngicos na prática de um laboratório clínico requer a presença de indicações específicas (tabela 18) aquando a detecção de um fungo clinicamente relevante (20).

Tabela 18- Como e quando realizar um teste de suscetibilidade aos antifúngicos? (20).

Como e quando usar um AST?
<ul style="list-style-type: none"> Identificar o género, e se possível a espécie, do fungo detetado.
<ul style="list-style-type: none"> Em espécies de <i>Candida</i> spp. detetadas em locais estéreis devem ser realizados AST de rotina para Fluconazol e consoante a epidemiologia local, para outros antifúngicos relevantes.
<ul style="list-style-type: none"> Fazer AST, como adjuvante terapêutico, em doentes com IFI e com falha na terapêutica inicial ou em estado avançado.
<ul style="list-style-type: none"> Em fungos com resistência intrínseca como o <i>Candida krusei</i> para Fluconazol e <i>Aspergillus terreus</i> para anfotericina B, não é normalmente necessário realizar AST.
<ul style="list-style-type: none"> Fazer AST, como adjuvante terapêutico, em doentes com IFI, uso prolongado de Azóis e/ou infeção recorrente com fungo.
<ul style="list-style-type: none"> Fazer AST, como adjuvante terapêutico, em doentes com IFI causada por uma espécie rara.
<ul style="list-style-type: none"> Considerar resistências cruzadas e amplificar os agentes a serem testados, se necessário.

Durante a realização de um AST, temos de considerar a epidemiologia local de forma a acelerar o processo e tratar o doente o mais precocemente.

Caso o AST seja realizado após a obtenção dos resultados de uma hemocultura e/ou biologia molecular, os antifúngicos analisados devem ser os mais adequados ao tratamento de IFI.

Com o exposto, e de acordo com os resultados obtidos, deve proceder-se de imediato à terapêutica ou correção terapêutica, de forma a tratar eficazmente a IFI.

Os AST, tal como referido anteriormente, podem ser utilizados posteriormente para realizar a monitorização e averiguar a evolução da doença. No entanto, é recomendado apenas a monitorização terapêutica em doentes tratados com 5-FC (devido à toxicidade e resistências). Em fármacos mais comumente utilizados como o Fluconazol, Equinocandinas e AmB não é necessário, a não ser que os doentes estejam sujeitos a ECMO e estejam a ser tratados com Equinocandinas, uma vez que pode reduzir o nível do antifúngico utilizado. A monitorização terapêutica é também recomendada se o Voriconazol ou Posaconazol forem prescritos e é altamente recomendada nos casos em que a resposta à terapêutica é insatisfatória, nos casos em que se suspeita de toxicidade ou interação com outros fármacos, e nos casos de comprometimento da função hepática ou renal e em doentes em ECMO (10).

A monitorização do Itraconazol e Voriconazol pode também ser útil nos casos em que o doente recebe o fármaco há mais de quatro semanas (38).

6. Epidemiologia do Hospital Sousa Martins da Guarda

Relativamente à epidemiologia do Hospital Sousa Martins da Guarda, obtida em dois mil e doze, verificou-se um aumento da incidência de infeções por fungos. No serviço de medicina, verificou-se que as espécies de *Candida* spp. representam treze por cento dos microrganismos isolados em produtos respiratórios, hemoculturas, feridas e uroculturas. Ainda na em relação às uroculturas, ao contrário do que seria espetável, o microrganismo predominante e causador de infeções urinárias foi a espécie de *Candida albicans* e não a espécie de *Escherichia coli* com um total de vinte e um por cento. Esta situação também é verificada na cirurgia e na pneumologia. Na UCI, a percentagem de espécies de *Candida* spp. perpez, neste estudo um total de trinta e oito por cento comparado com os trinta e um por cento apresentados pela *Escherichia coli*. Tal como é documentado pela maioria das fontes bibliográficas, a *Escherichia coli* continua a ser considerada a principal causadora de infeções do trato urinário (73-75). Tendo em conta estes dados, seria interessante investigar qual a causa, tendo em conta que as principais causas do surgimento de infeções fúngicas são o uso abusivo e irracional de antibióticos. Este uso abusivo origina uma pressão seletiva, levando à sobrevivência das espécies mais resistentes, podendo verificar-se um aumento prevalência dos fungos em determinados casos.

Outro dado, que pode justificar o aumento da prevalência de fungos a nível hospitalar, é a conjugação de fatores de risco para infeções fúngicas com a pressão seletiva causada pelos antibióticos. A diabetes mellitus, por exemplo, é conhecida como sendo um fator de risco para infeções do trato urinário (75) e nos dias de hoje com o aumento da

população idosa, a prevalência de diabetes mellitus também está aumentada (76), representando assim um maior risco para adquirir infecções urinárias. Para além disto, utentes com diabetes mellitus têm uma maior predisposição para serem assintomáticos aquando a presença de uma bacteriúria e infecções do trato urinário. A acrescentar temos o facto da diabetes mellitus ser considerada um fator de risco para infecções urinárias causada por fungos sendo a maioria destas infecções clinicamente assintomática (76).

Relativamente aos exames culturais de feridas, constatou-se que na cirurgia as espécies de *Candida* spp. perfaziam um total de vinte e cinco por cento, a par da espécie de *Escherichia coli*. Na UCI o estudo demonstrou uma percentagem de vinte e dois por cento quer para as espécies de *Candida* spp. quer para outros microrganismos detetados.

Ainda relativamente à UCI, e de acordo com os estudos realizados em hemoculturas, as espécies de *Candida* spp. representaram vinte e oito por cento das espécies detetadas, competindo com os dezanove por cento apresentados pelo *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e outros tipos de bactérias.

Assim, é crucial que se conheçam e se ponderem todos os fatores de risco que poderão levar a uma infeção fúngica, sendo nesses casos totalmente desnecessário o uso de antibióticos. Para além disso, é também importante alertar todos os profissionais de saúde e utentes, para o uso abusivo de antibióticos, pois este parece ser o principal responsável pelo aparecimento de infeções fúngicas invasivas e de infeções causadas por espécies resistentes.

É de extrema importância que todos os hospitais, públicos e privados, periodicamente realizem estudos epidemiológicos, de grande utilidade na compreensão da evolução dos microrganismos para que futuramente se consiga atuar mais precocemente e da forma mais assertiva.

De acordo com a estatística de utilização de antifúngicos realizada no HSM no ano de dois mil e treze, o Fluconazol sob a forma de injetável, foi o agente antifúngico mais utilizado em todos os serviços de medicina, pneumologia, cirurgia, ortopedia e UCI. Outros agentes antifúngicos frequentemente utilizados nesta unidade hospitalar foram a Nistatina, Anidulafungina, Voriconazol e o Itraconazol.

7. Conclusão

Os fungos são ubíquos, sendo encontrados na flora normal do organismo humano. Este tipo de microrganismo começa agora a ser mais descrito na literatura, devido ao aumento de isolados em humanos e devido ao aumento da standardização dos testes de sensibilidade aos antifúngicos. No entanto, este tipo de microrganismo, por ser difícil de cultivar e isolar em infeções, conduz a dificuldades de estudo e estabelecimento da epidemiologia local originando muitos obstáculos no estabelecimento de terapêutica.

As infeções fúngicas invasivas cada vez mais representam uma preocupação para todos os profissionais de saúde, pois mostram ser dia após dia mais numerosas e difíceis de tratar.

Além do mais, nas últimas décadas tem-se verificado uma mudança nas espécies mais frequentemente causadoras de IFI. Enquanto que, durante anos se verificou uma predominância da *Candida albicans*, atualmente o mesmo não é verificado, pois as espécies não *albicans* são as grandes responsáveis pelas IFI.

Assim sendo, é essencial compreender a epidemiologia destas infecções, os riscos para o desenvolvimento de infecção, e abordagens terapêuticas, de forma a facilitar a terapêutica precoce e específica contra o fungo.

Em termos reais, as pessoas mais afetadas por este tipo de doenças são os imunodeprimidos.

Por sua vez, a incubação deste tipo de microrganismos *in vitro*, de forma a se conhecer a sua sensibilidade, é muito morosa, o que dificulta quer a obtenção dos resultados, quer o início da terapêutica dirigida.

Tal como verificado a nível das bactérias, também a nível dos antifúngicos começam a verificar-se elevados níveis de resistências.

No entanto, e cada vez mais, os testes que avaliam a suscetibilidade e resistências representam uma oportunidade e uma grande evolução a nível da microbiologia.

Nos últimos anos, têm decorrido mais investigações nesta área o que tem possibilitado a obtenção de melhores resultados.

O CLSI e o EUCAST foram as grandes impulsionadoras do desenvolvimento e evolução destes métodos e tiveram como grande objetivo, auxiliar os médicos na terapêutica mais apropriada e assertiva, de forma a minimizar as taxas de morbilidade e mortalidade apresentadas pelas IFI.

A FDA até aos dias de hoje, autorizou três testes comerciais, o Etest, Sensititre YeastOne e Vitek 2. Todos eles apresentam como vantagens o facto de, serem mais rápidos que os métodos de referência originais criados os criados pelo CLSI e EUCAST, apresentarem resultados aceitáveis e fidedignos, serem fáceis de executar e mais baratos.

É importante, que todos os laboratórios de análises clínicas nos hospitais públicos tenham a capacidade de responder atempadamente em todas as situações. Para tal, a utilização dos AST, apesar dos custos e morosidade associada, representam um grande começo que originará, uma evolução positiva.

Para além disso, a troca de informações entre os diversos hospitais, quer nacionais, quer internacionais, é essencial para que mais dados sejam recolhidos e analisados.

Prevê-se que cada vez mais haja um predomínio de infecções por fungos e por isso é fundamental a execução dos testes de sensibilidade aos antifúngicos.

Vários clínicos afirmaram terem beneficiado dos resultados dos AST pois conseguiram ou adicionar o agente terapêutico correto ou alterar a dose a administrar levando à otimização do tratamento do utente.

Os AST continuam a ser um campo muito dinâmico da micologia médica, uma vez que ocorrem continuamente modificações dos métodos disponíveis no mercado e investigação de outros métodos.

Com o uso abusivo de antibióticos, a investigação em novas moléculas de antibióticos diminuiu e o problema das resistências aos antibióticos deve ser tida em conta por todos os profissionais de saúde e população em geral, tendo em mente que o mesmo poderá, num futuro próximo, acontecer em relação aos fungos.

Assim, os AST podem ser utilizados na gestão terapêutica do doente e/ou para estudar a epidemiologia local dos fungos. Devem ser realizados sempre que sejam isolados fungos em locais estéreis, no caso de ocorrer uma falha na terapêutica, sempre que estejam envolvidas espécies raras e/ou nos casos em que a espécie isolada, seja conhecida como sendo resistente e/ou menos sensível a um antifúngico.

Em todas estas situações, os laboratórios de análises terão um papel fundamental que irá auxiliar os clínicos e farmacêuticos na escolha do melhor antifúngico para cada doente.

Em suma, espera-se que todos os hospitais fiquem sensibilizados com este tema e tentem adaptar os testes de suscetibilidade aos antifúngicos nos seus laboratórios tendo sempre como objetivo final auxiliar, da melhor forma, o utente e a sociedade em geral.

8. Referências bibliográficas

1. Jonh H.R, Michael A.P, Michael G.R, Anamarie P, Jonh N.G. Antifungal Susceptibility Testing. *Clinical microbiology reviews*. 1993;6:367-81.
2. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *The American journal of medicine*. 2012;125(1):S14-24.
3. Dimitrios K., Lewis R. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *The Lancet*. 2002;359(9312):1135-44.
4. Wenzel R., Chris G, Edmond M. Antifungal Antibiotics and Breakthrough Bacteremias. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32:1538-9.
5. Aliyu S. H, Enoch D.A., Abubakar I.I., Ali R. , Carmichael A.J., Farrington M. , et al. Candidaemia in a large teaching hospital: a clinical audit. *Qjm*. 2006;99(10):655-63.
6. Pfaller M., Pappas P. , Wingard J. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43:S3-14.
7. Ascoglu S., Rex J. H. , Edwards J. E. , Selleslag D. , Erjavec Z. , Shah P. M. , et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34:7-14.
8. Pereira J, Paiva JÁ. Tratamento da Candidíase Invasiva no Doente Crítico. *Rev Port Med Int*. 2010;17(1):23-30.
9. Arian S. Current status of antifungal susceptibility testing methods. *Medical mycology*. 2007;45(7):569-87.
10. Cuenca-Estrella M., Verweij P. E. , Arendrup M. C. , Arian-Akdagli S. , Bille J. , Donnelly J. P. , et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:9-18.
11. Kuper K., Coyle E. , Wanger A. Antifungal Susceptibility Testing: A Primer for Clinicians. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):1112-22.
12. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(9):3300-8.
13. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(9):3640-5.
14. Chandrasekar P. Invasive mold infections: recent advances in management approaches. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(5):703-15.
15. Leon C., Ostrosky-Zeichner L., Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2014;1-12.
16. Fridkin SK. The Changing Face of Fungal Infections in Health Care Settings. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:1455-60.

17. Walsh T, Gamaletsou M. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology*. 2013;1:423-7.
18. Garey K., Rege M., Pai M., Mingo D., Suda K., Turpin R, et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43:25-31.
19. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(3):707-14.
20. Lass-Flörl C, Perkhofer S, Mayr A. In vitro susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses*. 2010;53(1):1-11.
21. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, Pfaller MA, Rinaldi M, Rodríguez-Tudela JL, et al. International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(8):3884-9.
22. Pfaller MA, Sheehan DJ, Rex JH. Determination of Fungicidal Activities against Yeasts and Molds: Lessons Learned from Bactericidal Testing and the Need for Standardization. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(2):268-80.
23. Siopi M, Mavridou E, Mouton JW, Verweij PE, Zerva L, Meletiadis J. Susceptibility breakpoints and target values for therapeutic drug monitoring of voriconazole and *Aspergillus fumigatus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014:1-9.
24. Morace G., Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:950-6.
25. Lai CC, Tan CK, Huang YT, Shao PL, Hsueh PR. Current challenges in the management of invasive fungal infections. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2008;14(2):77-85.
26. Shah DN, Yau R, Weston J, Lasco TM, Salazar M, Palmer HR, et al. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(9):2146-51.
27. Kalkanci A, Berk E, Aykan B, Caglar K, Hizel K, Arman D, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from hospitalized patients. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*. 2007;17(1):16-20.
28. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(11):3435-42.

29. Collins CD, Eschenauer GA, Salo SL, Newton DW. To test or not to test: a cost minimization analysis of susceptibility testing for patients with documented *Candida glabrata* fungemias. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(6):1884-8.
30. Lyon GM, Karatela S, Sunay S, Adiri Y, Candida Surveillance Study I. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the *Candida* surveillance study. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(4):1270-5.
31. Bertout S, Dunyach C, Drakulovski P, Reynes J, Mallie M. Comparison of the Sensititre YeastOne(R) dilution method with the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 microbroth dilution reference method for determining MIC of eight antifungal agents on 102 yeast strains. *Pathologie-biologie*. 2011;59(1):48-51.
32. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(12):4167-72.
33. Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;43(1):78-81.
34. Pierce CG, Uppuluri P, Lopez-Ribot JL. A Method for the Formation of *Candida* Biofilms in 96 Well Microtiter Plates and Its Application to Antifungal Susceptibility Testing. *Fungal biology*. 2013:217-23.
35. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. ¿Pueden basarse las indicaciones de los antifúngicos en los estudios de sensibilidad? *Rev Iberoam Micol*. 2000;19:133-8.
36. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *The American journal of medicine*. 2012;125(1 Suppl):S3-13.
37. Hospenthal DR, Murray CK, Rinaldi MG. The role of antifungal susceptibility testing in the therapy of candidiasis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2004;48(3):153-60.
38. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(5):503-35.
39. Dodds E., Lewis R., Lewis S.J. , Martin C., Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43:S28-39.
40. Chandrasekar P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(3):457-65.
41. Datry A. , Thellier M., Traoré B., Alfa Cissé O., Danis M. Utilisation des antifongiques dans le traitement des candidoses systémiques : antifongigramme, point sur les résistances, données pharmacologiques. *Ann Fr Anesth Réanim*. 2001;20:389-93.

42. Ghannoum M., Rice L. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(4):501-17.
43. Mercer EI. The Biosynthesis of Ergosterol. *Pesric Sci*. 1984;15:133-55.
44. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(2):435-47.
45. Vicente M. F., Basilio A. , Cabello A., F. P. Microbial natural products as a source of antifungals. *Clin Microbiol Infect*. 2002;9:15-32.
46. Vella A., De Carolis E., Vaccaro L., Posteraro P., Perlin D., Kostrzewa M., et al. Rapid Antifungal Susceptibility Testing by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry Analysis. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(9):2964-9.
47. Cuenca-Estrella M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2012;30(5):257-64.
48. Lass-Flörl C. Susceptibility testing in *Aspergillus* species complex. *Clin Microbiol Infect*. 2013:1-5.
49. Susan H. JAM, Laura McD, Barabara R. and David R.S. Real-time antifungal susceptibility screening aids management of invasive yeast infections in immunocompromised patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49:415-9.
50. Kontoyiannis D. P., Bodey G. P., Mantzoros C. S. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses*. 2001;44:125-35.
51. Cornely O. A, Bassetti M., Calandra T., Garbino J., Kullberg B.J., Lortholary O., et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(7):19-37.
52. Eschenauer G. , Carver P. The Evolving Role of Antifungal Susceptibility Testing. *Pharmacotherapy*. 2013;33(5):465-75.
53. Documento com Método criado pela EUCAST. Disponível em: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/EUCAST_EDef_7_2_revision.pdf. [Consultado a 5 de março de 2014].
54. Rogers TR. Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact? *International journal of antimicrobial agents*. 2006;27:7-11.
55. Johnson E. M. Issues in antifungal susceptibility testing. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61:i13-8.
56. Orasch C. , Marchetti O., Garbino J., Schrenzel J. , Zimmerli S. , Muhlethaler K., et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect*. 2013:1-8.

57. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(9):2846-56.
58. Reyes G, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility testing of yeasts: uses and limitations. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2000;3(1):14-9.
59. Rodriguez Tudela J-L., Donnelly J. P., Arendrup M. C. , Arian S. , Barchiesi F. , Bille J., et al. EUCAST Technical Note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. *CMI*. 2008;12:982-4.
60. Espinel-Ingroff A. Antifungal Susceptibility Testing. *Microbiology Newsletter*. 1996;18:161-8.
61. Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A, Gómez-López A, Monzón A. Estudios de sensibilidad en levaduras. Actualización y novedades. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2013;31:53-8.
62. Cecilia V., Tapia P. Actualización en pruebas de susceptibilidad antifúngica. *Rev Chil Infect*. 2009;26(2):144-50.
63. Pedroso R., Menezes R., Ferreira J., Penatti M. , De Sá W., Malvino L., et al. Sensibilidade de isolados de *Candida* spp. a antifúngicos por disco-difusão em ágar e microdiluição em caldo. *Uberlândia*. 2013;30(1):304-11.
64. Liao R. S., Dunne W. M. Current Concepts In Antifungal Susceptibility Testing, Part I*. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2003;25(23):177-81.
65. Rex JH, Pfaller MA. Has Antifungal Susceptibility Testing Come of Age? *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35:982-9.
66. Baddley JW, Patel M, Jones M, Cloud G, Smith AC, Moser SA. Utility of real-time antifungal susceptibility testing for fluconazole in the treatment of candidemia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2004;50(2):119-24.
67. Tabela de interpretação para breakpoints. Disponível em: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_6.1.pdf. [Consultado a 22 de fevereiro 2014].
68. Alastruey-Izquierdo A, Gomez-Lopez A, Arendrup MC, Lass-Flörl C, Hope WW, Perlin DS, et al. Comparison of dimethyl sulfoxide and water as solvents for echinocandin susceptibility testing by the EUCAST methodology. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(7):2509-12.
69. Meletiadis J, Meis JF, Mouton JW, Verweij PE. Analysis of growth characteristics of filamentous fungi in different nutrient media. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(2):478-84.
70. Radetsky M., Wheeler R., Roe M., Todd J. Microtiter Broth Dilution Method for Yeast Susceptibility Testing with Validation by Clinical Outcome. *JCM*. 1986;24(4):600-6.

71. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Buitrago MJ, et al. Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Broth Microdilution Reference Methods and with the Sensititre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(5):1782-6.
72. Melhem MSC , Bertolotti A , Lucca HRL, Silva RBO, Meneghin FA, Szeszs MW. Use of the VITEK 2 system to identify and test the antifungal susceptibility of clinically relevant yeast species. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2013;44(4):1257-66.
73. Teoh P, Basarab A, Pickering R, Ali A, Hayes M, Somani BK. Changing trends in antibiotic resistance for urinary E. coli infections over five years in a university hospital. *Journal of Clinical Urology*. 2013;7(2):116-20.
74. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2013;369(20):1883-91.
75. Chiță T, Licker M, Sima A, Vlad A, Timar B, Sabo P, et al. Prevalence of Urinary Tract Infections in Diabetic Patients. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2013;20(2).
76. Pettitt D., Talton J., Dabelea D., Divers J., Imperatore G., Lawrence JM. , et al. Prevalence of Diabetes in U.S. Youth in 2009: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2014;37:402-8.

Capítulo 2- Estágio curricular em Farmácia Comunitária.

1.Introdução

O farmacêutico, de entre todos os profissionais de saúde, é visto como um verdadeiro especialista do medicamento e para realizar a sua profissão com dignidade, tem de saber dar aos outros, sem nunca esperar nada em troca. A profissão do farmacêutico comunitário sofreu grandes evoluções ao longo do tempo. Hoje, a sua missão é dirigida não só para o medicamento, mas sobretudo para o utente.

A Farmácia comunitária é, muitas vezes, o primeiro e último contato que o utente tem com o sistema de saúde, isto porque, é o local mais acessível para o utente e que está sempre disponível vinte e quatro horas por dia, sem cobrar qualquer tipo de taxa moderadora. Assim, é crucial que o farmacêutico seja capaz de identificar qualquer problema, incluindo os PRM, de forma que a saúde do utente seja assegurada e melhorada.

O farmacêutico, em todas as situações, tem de ter a capacidade de explicar ao utente, de forma sucinta e clara, como deve ser utilizado o medicamento ou dispositivo médico em questão, para que este, por sua vez, possa utilizá-lo de forma correta e assim aumentar a probabilidade de serem obtidos resultados positivos. O farmacêutico deve ajustar o seu vocabulário consoante o utente que esteja à sua frente e nunca deve desistir da total compreensão.

O farmacêutico deve ser paciente, bom ouvinte, bom comunicador e deve manter-se sempre atualizado, de forma a evoluir enquanto profissional de saúde e enquanto cidadão comum. Deve respeitar todos os utentes de igual forma para que todos os utentes o respeitem a ele também.

Este relatório de estágio pretende mostrar de forma sucinta, a minha experiência durante o meu primeiro contato com a profissão de farmacêutica, bem como apresentar alguns dos conhecimentos adquiridos durante esta pequena fase.

2.Caraterização geral da Farmácia Avenida do Mileu

Cada vez mais, a atividade do farmacêutico, em Portugal, representa uma atividade profissional imprescindível, pelo facto de que a população se encontra cada vez mais envelhecida, o que representa uma maior taxa de pessoas polimedicadas e assim, com um maior risco de apresentarem reações adversas e/ou interações farmacológicas.

Com a evolução da sociedade, também a Farmácia, quer a nível de recursos humanos, quer a nível das instalações, tem de estar preparada para oferecer os melhores cuidados de saúde a toda a população.

A Farmácia é um espaço público de saúde, dotada de um estatuto próprio. Atualmente, beneficia de uma estreita relação com o público, projetando uma imagem positiva ao nível da população. A Farmácia local transforma a sua imagem atualmente perante todos os seus utentes e demonstra a capacidade de educar, sensibilizar e prestar serviços.

A gestão dos recursos humanos e monetários de uma Farmácia tem de ser bem organizada, de forma a obedecer a todas as regras exigidas e de forma, a que os serviços prestados tenham o máximo de qualidade técnico-científico possível.

Para que o farmacêutico consiga concretizar as suas atividades, necessita que a Farmácia detenha, na sua constituição, uma estrutura adequada. Dentro desta estruturação inclui-se a localização, instalações, horário, documentação e outros.

2.1. Localização e instalações da Farmácia Avenida do Mileu

A localização e instalações da Farmácia são o primeiro contato visual que o utente tem perante este serviço. Por isso, é crucial que estas duas sejam caracterizadas por profissionalismo e acessibilidade perante toda a população. Deverão ser, também, facilmente identificáveis e seguras.

2.1.1. Localização e exterior

A Farmácia Avenida do Mileu encontra-se localizada na Rua Cidade Wuterbury, bloco três, rés do chão direito, na cidade da Guarda.

No exterior, esta Farmácia possui um letreiro, iluminado, bem visível com a inscrição “FARMÁCIA” e uma cruz verde, de fácil identificação que, de forma rotativa, apresenta diversas informações (horas, temperatura exterior e horário de funcionamento). Esta mesma cruz tem mensagens alusivas à época festiva que se está a viver e indica se a farmácia se encontra em serviço. Quando se encontra fechada, apresenta apenas a hora e temperatura em graus Celcius.

A Farmácia dispõe de escadas para o seu acesso e de uma rampa que facilita o acesso aos utentes com deficiência motora. A parte externa da Farmácia possui também uma câmara de vigilância com gravação que protege assim, todas as instalações físicas, equipa, colaboradores e utentes.

Na parte esquerda da fachada da Farmácia encontramos uma placa, onde se identifica o nome da Farmácia e da respetiva diretora técnica.

As montras, visíveis do exterior, apresentam, consoante a época festiva, uma decoração adequada e com referência a produtos cedidos na Farmácia.

Na porta de entrada, encontra-se o horário de funcionamento. Na mesma entrada, do lado direito, encontramos um calendário semanal, informando qual a Farmácias de serviço permanente na cidade da Guarda, os respetivos contatos e a localização das mesmas. Este calendário é lançado anualmente pela ARS e é entregue a todas as Farmácias, no início do ano, de modo a que estas coloquem, semanalmente, os novos calendários. Junto a este calendário, encontra-se o postigo de atendimento noturno e campainha, que garante assim, a segurança da equipa e da Farmácia quando esta se encontra de serviço noturno.

São visíveis ainda, na entrada da Farmácia, três placas: uma com a identificação do diretor de fiscalização da obra, outra com o sinal de proibição de fumar e por fim, uma última, que avisa o público da existência de câmaras de vigilância.

Por fim, encontra-se, na fachada frontal, junto à porta de entrada, um posto automático de venda de preservativos. Este posto, após a introdução do valor monetário afixado, cede uma caixa com três preservativos.

2.1.2. Instalações físicas e equipamentos

O espaço interior da Farmácia Avenida do Mileu caracteriza-se por ser profissional e calmo de forma a criar uma boa comunicação com os utentes e equipa.

A iluminação, temperatura e humidade são ajustadas diariamente produzindo assim, um ambiente adequado e acolhedor para o utente. Para garantir estas condições, a Farmácia Avenida do Mileu utiliza sensores que verificam e registam, periodicamente, estes parâmetros e caso seja verificada alguma alteração que possa ser prejudicial, quer para o utente, quer para os medicamentos, estes sensores alertam a equipa. Estes sensores encontram-se distribuídos pela Farmácia podendo ser encontrados: na parte da entrada da Farmácia, no armazém, no laboratório dos manipulados, na sala de atendimento pessoal e por fim no frigorífico.

Toda a Farmácia possui superfícies de trabalho, armários e prateleiras lisas, laváveis e com materiais adequados.

A Farmácia Avenida do Mileu possui no interior uma informação sobre a existência do livro de reclamações e outra informação acerca do nome da diretora técnica e proprietária da Farmácia.

Na sala de espera encontra-se uma cadeira para os utentes e/ou acompanhantes, e , ainda, alguns produtos de saúde no âmbito da lei em vigor, devidamente etiquetados com os preços de venda ao público. De entre estes produtos, os de dermocosmética, alimentação infantil e dispositivos médicos são os de maior relevância, encontrando-se dispostos em prateleiras facilmente acessíveis. Nesta sala de espera encontra-se, ainda, um dispositivo que permite simultaneamente a determinação da altura e do peso.

Para o atendimento, estão localizados na Farmácia três balcões. Dois deles separados estrategicamente por uma coluna e os outros dois separados por um expositor de produtos farmacêuticos, possibilitando assim uma maior privacidade ao utente.

Em cada balcão de atendimento encontra-se um ecrã de computador, folhetos informativos e preçários dos respetivos serviços farmacêuticos prestados na Farmácia. O atendimento está devidamente informatizado, de forma a facilitar o atendimento e torná-lo mais personalizado, confidencial e profissional.

Atrás dos balcões de atendimento encontram-se expostos produtos sazonais não sujeitos a receita médica, como por exemplo, durante a época de inverno, antitússicos, pastilhas para a garganta, soro fisiológico, pastas de dentes, colutórios, produtos para a queda do cabelo e outros. Nesta mesma parte, encontram-se blocos de gavetas que possuem produtos também eles não sujeitos a receita médica, como pensos, testes de gravidez, termómetros, adesivos, chás, sabonetes e outros.

De forma a garantir a segurança dos utentes, equipa disciplinar, colaboradores e medicamentos, no interior da Farmácia, tal como no exterior, encontram-se instaladas câmaras de vigilância com gravação de imagem e, ainda, extintores de incêndio. É possível encontrar um extintor na parte da frente da Farmácia e outro na parte de trás, junto ao armazém.

Tal como recomendado pelas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia comunitária (1), esta Farmácia também tem um anexo ao local de atendimento: uma sala de consulta que permite um diálogo privado e confidencial com o utente, e que permite a prestação dos serviços farmacêuticos. A entrada desta sala encontra-se do lado esquerdo da entrada da Farmácia e possui, de forma visível, os serviços prestados e respetivos preços. Esta sala, tal como a restante Farmácia, é regularmente analisada quanto à sua iluminação, temperatura e humidade, de forma a tornar a presença do utente mais cómoda e confortável. No seu interior encontra-se uma mesa com uma cadeira de cada lado e um WC acessível a todos os utentes.

Nesta sala, são realizados diversos testes, entre os quais: medição do colesterol total e HDL, triglicéridos, glicémia, ácido úrico, PSA, INR e testes de gravidez. É também, nesta sala, que é feita a administração de injetáveis.

À exceção do teste bioquímico referente ao valor do PSA e INR, todos os outros devem ser realizados em jejum para que se possam considerar os resultados válidos. O teste de gravidez, por sua vez, deve ser realizado com a primeira urina da manhã de modo a concentrar o valor da HCG e assim, o resultado ser mais fidedigno.

A zona de armazenamento dos medicamentos, de entrada interdita aos utentes, é dividida em duas zonas principais: uma caracterizada por ser de acesso imediato à equipa, a qual possui medicamentos sujeitos a receita médica e a outra zona, também chamado de armazém, onde se localizam os excedentes dos fármacos de toda a Farmácia. O armazenamento na primeira zona divide-se em medicamentos genéricos, (do lado esquerdo

em prateleiras), medicamentos de marca (no centro, em gavetas deslizantes) e cremes/pomadas/loções, ampolas e saquetas (no lado direito em prateleiras). Todos os fármacos nesta zona são armazenados de acordo com dois critérios: primeiro, por ordem alfabética e segundo, pela dosagem. Na zona central das gavetas, de forma separada e identificada, encontramos os supositórios, injetáveis, gotas, colírios, óvulos e inaladores. Nesta mesma zona, de forma separada mas não identificada, encontram-se as benzodiazepinas genéricas. As benzodiazepinas de marca encontram-se por ordem alfabética nas gavetas dos medicamentos de marca.

Os fármacos excedentes localizam-se na retaguarda da Farmácia e nesta zona, tal como nos restantes locais, os critérios de arrumação são os mesmos. Nesta mesma zona, encontram-se localizados os medicamentos de uso veterinário e um sistema de refrigeração que permite conservar produtos farmacêuticos, como insulinas, anéis vaginais e colírios.

Junto ao armazém localiza-se o laboratório dos manipulados. Este laboratório caracteriza-se por possuir superfícies lisas e devidamente limpas, um lavatório, todas as matérias-primas e equipamentos essenciais para a preparação de medicamentos manipulados. É aqui que se encontram arrumados os psicotrópicos como por exemplo, o cloridrato de metilfenidato, buprenorfina e naloxona. Estes são colocados à parte de todos os outros medicamentos de modo a evitar o roubo deste tipo de substâncias especiais.

O laboratório possui, ainda, a biblioteca de informação que pode ser consultada em qualquer altura, por qualquer elemento da equipa.

Para além dos espaços referidos, também são encontradas áreas que melhoram o desempenho da equipa e qualidade dos serviços prestados.

Uma dessas áreas localiza-se junto à zona de armazenamento dos fármacos e tem como função a verificação e receção de encomendas. Esta zona caracteriza-se por possuir uma bancada larga e comprida, um computador, uma impressora de etiquetas e outra normal e, ainda, prateleiras onde são colocados os duplicados da receção das encomendas, (dividido por fornecedores), documentação dos psicotrópicos, orçamentos, acordos, notas de crédito, serviços e faturação. Outra área, encontrada na Farmácia Avenida do Mileu, é a sala de repouso, onde se colocam os pertences pessoais da equipa e se convive com os restantes elementos da mesma. Existe um outro local de repouso que se encontra na parte de baixo da Farmácia principal, de fácil acesso através de uma escadaria e onde se encontram, também, alguns materiais de apoio. Por fim, encontramos junto ao armazém e laboratório, um WC de uso exclusivo da equipa da Farmácia Avenida do Mileu.

2.2. Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da Farmácia Avenida do Mileu consiste num total de doze horas e trinta minutos diárias de segunda a sexta-feira, sendo a abertura às oito horas da manhã e o fecho às vinte horas e trinta minutos. Aos sábados, o serviço inicia-se pelas nove

horas da manhã e termina pelas dezassete horas e trinta minutos, perfazendo um total de dez horas e meia. O horário, não sofre qualquer tipo de interrupção nem à hora de almoço nem à hora de jantar (caso seja realizado serviço noturno). Aquando a realização de serviço noturno, a Farmácia Avenida do Mileu está disponível ao público vinte e quatro horas. No entanto, fecha as portas principais ao público por volta da meia-noite, prosseguindo o atendimento através do postigo.

De acordo com a portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro de 2012, emitida pelo Ministério da Saúde, uma Farmácia comunitária deve realizar um mínimo de quarenta e quatro horas semanais, salvo disposição especial (2). Tal como referido anteriormente, o horário da Farmácia e o calendário semanal com as Farmácias de serviço e respetivos contatos e localizações, encontram-se afixados na entrada da mesma.

Os horários de cada funcionário são estabelecidos com antecedência, perfazendo um total de oito horas diárias para cada elemento da equipa.

2.3. Recursos humanos e funções

A equipa da Farmácia Avenida do Mileu é constituída pela diretora técnica, a Dr.ª Isabel Barbosa; uma farmacêutica adjunta, a Dr.ª Ana Cristina Santos; duas técnicas de Farmácia, a Dr.ª Cátia Moutinho e a D. Maria Amélia Videira; uma auxiliar de Farmácia, a D. Sofia Sá Nunes e uma auxiliar de limpeza, a D. Catarina. Tal como recomendado pelas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia comunitária, todos os profissionais são acompanhados das respetivas identificações.

Toda a equipa comunica com facilidade e cria um ambiente de hospitalidade, união, compreensão e acima de tudo cria um ambiente profissional. Apesar de cada elemento ter as suas funções definidas, em qualquer momento, qualquer elemento do grupo está preparado para substituir o outro na sua função, criando assim uma organização vantajosa para toda a equipa e Farmácia.

A diretora técnica, para além de todas as suas competências dentro Farmácia comunitária, é também, a grande responsável por fazer as entregas ao domicílio de toda a medicação pedida diariamente pelos utentes. Sempre que necessário, tem a colaboração da D. Maria Amélia, nas entregas ao domicílio.

À Dr.ª Ana Cristina Santos e Dr.ª Cátia Moutinho cabe o contacto com os outros profissionais de saúde e centros de informação dos medicamentos, a dispensa de medicamentos, o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, bem como a supervisão de todo o pessoal não farmacêutico na execução das suas tarefas ou das tarefas delegadas e sua formação.

Por fim, relativamente ao pessoal não farmacêutico restante, compete-lhes auxiliar a Dr.ª Ana Cristina Santos e Dr.ª Cátia Moutinho em todas as suas tarefas e realizar os atendimentos ao público.

2.4. Documentação científica e suporte informático

A nível de documentação científica, a Farmácia Avenida do Mileu, tal como exigido pela deliberação nº 414/CD/2007, de 29 de outubro e nos termos do artigo 37º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, possui ao dispor de qualquer elemento da equipa, no laboratório de manipulados, a Farmacopeia Portuguesa. As versões existentes na Farmácia Avenida do Mileu são a 9.0, 9.4 e 9.5 sob a forma de CD e as versões sete e oito, em papel. Para além desta documentação, possui um prontuário terapêutico, tal como exigido. Somado a esta documentação científica é possível ainda encontrar no mesmo local um livro intitulado de “Direito Farmacêutico” e outro, intitulado de “ Medicamentos não prescritos”. Para finalizar, além desta documentação científica presente na Farmácia, a equipa possui ainda ao seu dispor o próprio programa informático, o *Sifarma 2000* e a internet. Esta, apresenta-se como uma ferramenta global de informação, permitindo ao farmacêutico poder beneficiar de toda a informação relativa ao medicamento. É através da internet que podemos aceder a centros de informação e documentação para esclarecimento de eventuais dúvidas. Por fim, a Farmácia dispõe, de forma periódica, acesso a uma publicação, a revista “Farmácia Distribuição”.

Em termos de suporte informático, a Farmácia dispõe do *Sifarma 2000* nos quatro computadores multifuncionais presentes nas instalações. Este programa permite realizar uma gestão eficaz de todos os procedimentos efetuados, como por exemplo, a realização de vendas, a elaboração/gestão/rececionamento de encomendas, a gestão de *stocks*, a contabilidade e a gestão dos utentes. Este *software* pode também ser usado como uma fonte de informação, pois providencia toda a informação acerca da composição dos medicamentos, interações, posologia, reações adversas e grupo homogéneo. Assim, de forma rápida e credível, é possível esclarecer dúvidas, mesmo no momento do atendimento otimizando o serviço prestado ao utente.

O *software* é atualizado periodicamente, permitindo a atualização de informações relativas aos diferentes produtos farmacêuticos e a possíveis alterações, nas suas participações pelos diferentes organismos.

Associado ao sistema informático existe uma impressora fiscal que tem como função, o registo em duplicado dos documentos emitidos (faturas/recibos, talões de venda suspensa, crédito, etc.), durante o dia, para fins fiscais.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na Farmácia Avenida do Mileu, é possível encontrar diversos subtipos de medicamentos separados fisicamente, os de marca e/ou de referência, os genéricos, os preparados officinais, e os sujeitos a legislação específica.

Como referido anteriormente, a organização dos medicamentos é feita, primeiramente, pela ordem alfabética, seguida da sua dosagem.

Para além disso, é possível verificar uma separação física de acordo com a forma farmacêutica.

Acrescido a esta característica, na Farmácia Avenida do Mileu, verifica-se também a separação da maioria dos MNSRM.

4. Aprovisionamento e armazenamento

O aprovisionamento e armazenamento são essenciais para uma boa gestão de qualquer Farmácia. Estes dois procedimentos levam a uma dinâmica constante do *stock* existente na Farmácia. O aprovisionamento define-se como o conjunto de operações técnicas (receção e armazenamento), administrativas (controlo das entradas e saídas) e económicas (análise de preços, descontos e previsão de consumo), inseridas no plano de gestão comercial da Farmácia.

A Farmácia Avenida do Mileu tem como grande objetivo, garantir sempre ao utente, a medicação necessária e, por isso, todos os elementos da equipa, aquando da realização de encomendas, têm em conta fatores como: localização; caracterização dos utentes (idade, escalões socioculturais, hábitos, necessidades, etc); hábitos de prescrição dos médicos da região; capital disponível; época do ano (dando especial importância aos produtos sazonais); rotação de produtos; publicidade existente nos órgãos de comunicação social; campanhas de promoção; prazos de validade; facilidade de devoluções; frequência de entrega por parte dos fornecedores e, ainda, preferências pessoais, quer em relação aos produtos mais procurados, quer aos menos procurados, no entanto, necessários para os utentes habituais.

O aprovisionamento tem por base o *stock*, tendo em conta o máximo e o mínimo definido para cada produto, ou seja, o máximo e o mínimo que serão necessários deter na Farmácia, de forma a garantir equilibradamente uma boa gestão.

Além disto, a Farmácia Avenida do Mileu, garante a presença de, no mínimo, três medicamentos do mesmo grupo homogéneo de entre os cinco mais baratos.

O programa informático referido anteriormente, o *Sifarma 2000*, possibilita a qualquer instante a consulta do *stock* de qualquer produto farmacêutico disponível na Farmácia. Caso seja verificada uma inconformidade do *stock*, é importante que esta seja corrigida de forma a evitar erros maiores. Para além da sua correção, deve ser, também, compreendida a razão da inconformidade para que futuramente esses erros sejam minimizados e a gestão do *stock* seja otimizada.

O aprovisionamento é constituído por várias etapas: seleção do fornecedor, realização da encomenda, receção e conferência da encomenda e marcação de preços.

4.1. Encomenda de produtos farmacêuticos

A realização de encomendas garante que o aprovisionamento à Farmácia leve a uma satisfação do consumidor final. Diariamente, são realizadas, na Farmácia Avenida do Mileu, encomendas aos seus dois fornecedores de forma a equilibrar o *stock* da Farmácia e garantir a satisfação das necessidades diárias. Uma das encomendas é realizada ao final da manhã e outra é realizada ao final do dia. Para além destas encomendas diárias, existe a necessidade de, por vezes, realizar encomendas manuais aos fornecedores em causa e assim, providenciar o medicamento na hora ou no dia seguinte ao utente, consoante o desejado por este último. Em caso de faltas a nível dos fornecedores, a Farmácia Avenida do Mileu entra em contato com os laboratórios de modo a negociar o envio dos medicamentos necessários.

As encomendas diárias são realizadas com o programa informático *Sifarma 2000* e enviadas de forma direta para os fornecedores. As encomendas manuais são realizadas por *modem* ou telefonicamente. As encomendas realizadas por *modem* são possíveis devido a uma ferramenta informática que permite, através de um dos computadores da Farmácia, pedir o produto necessário. Esta ferramenta permite ainda visualizar se o produto se encontra disponível, qual o preço de custo para a Farmácia e o PVP.

As encomendas realizadas aos laboratórios são realizadas telefonicamente, entrando em contato com os mesmos ou com os delegados responsáveis

Relativamente às encomendas manuais, sempre que é atingido o *stock* mínimo de um produto, o *Sifarma 2000* inclui este mesmo produto de forma automática na encomenda, para um fornecedor pré-estabelecido, indicando a quantidade necessária para que o *stock* máximo seja restabelecido. No entanto, e apesar do programa facilitar e agilizar a realização da encomenda, esta é analisada com todo o rigor antes do seu envio, de forma, a que produtos não necessários não sejam pedidos e/ou produtos em falta sejam detetados e pedidos a outro fornecedor.

Na Farmácia Avenida do Mileu, existem dois fornecedores principais a nível diário. Um deles passa uma vez por dia, logo pela manhã, o segundo passa ao longo de todo o dia, facilitando a entrega dos novos pedidos de produtos necessários. Para além disso, o facto de um dos fornecedores passar várias vezes ao dia, garante que não seja necessário abastecer a Farmácia de forma exagerada em produtos com menor saída. Esta escolha por parte da Farmácia garante que não sejam feitas encomendas tão grandes e dispendiosas e garante ainda, que no caso de o utente necessitar de um produto não disponível na Farmácia, este ainda lhe seja entregue no mesmo dia.

Aos laboratórios, as encomendas são feitas em maiores quantidades, muitas vezes com direito a descontos o que torna a encomenda mais vantajosa a nível económico. Estas encomendas são na sua maioria realizadas através de um delegado de saúde e os produtos pedidos vão desde medicamentos com desconto para a Farmácia até dispositivos médicos.

Os produtos enviados pelos laboratórios, sobretudo os MNSRM, como os produtos de dermocosmética, são acompanhados de expositores, folhetos informativos e descontos dirigidos ao cliente final.

4.2. Receção e verificação das encomendas

Tal como referido anteriormente, todos os dias são recebidas encomendas na Farmácia Avenida do Mileu e sempre que estas chegam à Farmácia, têm de ser rececionadas de forma a ajustar o *stock*. Todas as encomendas vêm acompanhadas de uma guia-remessa ou guia-fatura, com um original e um duplicado. O original é enviado para a contabilista da Farmácia e o segundo é guardado na Farmácia, num prazo mínimo de cinco anos. As encomendas dos fornecedores principais da Farmácia Avenida do Mileu, enviam os produtos em contentores de plástico enquanto que as encomendas diretas são enviadas em caixas de cartão.

Relativamente às faturas que acompanham as encomendas, estas são constituídas por diversos dados quer da Farmácia quer do fornecedor (nome, morada, número de identificação fiscal); o número de identificação da fatura; informação referente aos produtos encomendados e enviados (nome comercial, dosagem, forma farmacêutica, tamanho, código nacional, preço de custo à Farmácia, PVP); IVA e resumo contabilístico da encomenda).

Durante a receção da encomenda são verificados alguns elementos importantes: os prazos de validade (assumindo e registando sempre a data menor), os PIC, a quantidade pedida e recebida, a conservação das embalagens e o preço de venda à Farmácia.

A ferramenta informática utilizada na receção da encomenda é o *Sifarma 2000*, sendo introduzido o número da fatura, o valor total da fatura e os produtos rececionados (através do CNP). No final, quando a receção da encomenda é terminada, é possível observar os produtos esgotados podendo ser esta informação enviada ao INFARMED.

Sempre que existam encomendas com produtos que necessitem de refrigeração (tal como anéis vaginais, insulinas, vacinas, entre outros), estes são enviados em contentores especiais com refrigeração e devidamente identificados, de forma, a que não percam as suas propriedades físico-químicas. Logo que sejam rececionados na Farmácia, estes são de imediato colocados no frigorífico, verificando sempre a validade do produto e estado de conservação da embalagem.

Para além dos produtos que necessitam de refrigeração, há outros que necessitam uma receção especial que são os psicotrópicos. Num dos fornecedores, estes medicamentos são acompanhados de uma requisição de substâncias especiais, com um original e um duplicado que são carimbados e assinados pela diretora técnica. O duplicado desta mesma requisição é enviado posteriormente ao fornecedor de forma que este seja comunicado da receção dos psicotrópicos por parte da Farmácia. O original, por sua vez, é guardado durante um prazo mínimo de cinco anos na Farmácia. O outro fornecedor da Farmácia Avenida do

Mileu envia, mensalmente, este mesmo documento com o resumo de todos os psicotr3picos enviados, procedendo-se de resto, de igual forma que o anterior.

No final da rece77o da encomenda, todos os produtos pedidos e n3o rececionados s3o reportados ao INFARMED e s3o analisados por qualquer elemento da equipa da Farm3cia Avenida do Mileu de forma, a que estes sejam pedidos a outros fornecedores e/ou diretamente aos laborat3rios.

As encomendas feitas por *modem* ou telefone s3o rececionadas ap3s a cria77o de uma encomenda manual no *Sifarma 2000*.

No final de cada m3s ou quinzenalmente, em casos concretos, os fornecedores enviam um resumo final com todos os produtos que foram enviados, tal como os custos associados ao envio dos mesmos.

4.3. Marca77o de pre77os

Relativamente aos pre77os a que os produtos s3o vendidos ao p3blico, todos os medicamentos sujeitos a receita m3dica e todos os medicamentos sujeitos a participa77o t3m o pre77o estipulado (3), logo que s3o enviados e/ou rececionados na Farm3cia, sendo esses pre77os impressos na cartonagem pelo distribuidor. Sempre que estes pre77os sofram modifica77es, a Farm3cia 3 notificada com anteced3ncia de modo a escoar os produtos com pre77os mais antigos e os distribuidores ficam respons3veis pela altera77o dos PIC.

Relativamente aos produtos que n3o se incluem neste grupo, estes s3o estabelecidos pela Farm3cia. O pre77o 3 calculado mediante um fator de pondera77o, tendo em conta uma percentagem de lucro sobre o pre77o de custo para a Farm3cia e a taxa de IVA a que o produto est3 sujeito (6% ou 23%). Ap3s a introdu77o de uma margem de lucro, o pre77o 3 analisado de forma a ser vantajoso para a Farm3cia e para utente.

No final da rece77o da encomenda, todos os produtos marcados pela Farm3cia s3o sujeitos a etiqueta sobretudo se estes se encontrarem para l3 dos balc3es de atendimento.

A etiqueta cont3m o c3digo de barras, o pre77o a negrito, o IVA e a denomina77o do produto. No caso de esta ter sido danificada ou o pre77o ter sofrido altera77o, esta 3 substituída por uma nova.

4.4. Armazenamento

Ap3s as encomendas serem verificadas, rececionadas e introduzidas no sistema, estas t3m de ser devidamente arrumadas nos respetivos sítios de armazenamento.

O armazenamento 3 feito de forma, a que todos os elementos da equipa consigam facilmente chegar ao local, ou seja, de forma l3gica e r3pida. Para al3m disso, o armazenamento deve proteger o consumidor final do f3rmaco, ou seja, as característic3s f3sico-químicas devem ser asseguradas.

Para tal, e como referido anteriormente, a iluminação, a temperatura e a humidade são ajustadas diariamente através de sensores. A qualquer momento, estes valores podem ser analisados e caso se verifique estarem fora dos valores normais dever-se-á atuar em conformidade.

Tal como referido anteriormente, os medicamentos são armazenados por secção de genéricos, marcas, xaropes, óvulos, tiras, lancetas, supositórios, gotas, colírios, inaladores, pomadas e/ou cremes, saquetas, ampolas, os que necessitam de frio, psicotrópicos, medicamentos de uso veterinário e benzodiazepinas genéricas.

Para que a arrumação decorra com organização, existem na Farmácia Avenida do Mileu gavetas compartimentadas e deslizantes, prateleiras e um frigorífico.

Nas gavetas citadas, a arrumação é feita por ordem crescente da dosagem, tamanho da embalagem e as primeiras caixas a serem retiradas são as que possuem prazo de validade mais curto. Para além disso, nas gavetas também se verifica uma divisão entre cápsulas e comprimidos, surgindo em primeiro lugar as cápsulas.

Nos outros locais, a organização tem sempre em conta a dosagem, tamanho da embalagem e validade.

As gavetas que possuem os xaropes, devido ao tamanho das embalagens, têm uma altura superior às outras de forma a serem devidamente arrumados sem danificar a embalagem.

Todas as gavetas possuem divisores que podem ser movidos consoante o espaço necessário para realizar a divisão entre os vários medicamentos.

Tudo que estiver em excesso, nestes locais de armazenamento, é levado para o armazém que se encontra na parte de trás da Farmácia Avenida do Mileu e aí, os excedentes são colocados organizadamente por ordem alfabética.

Os produtos de venda livre, ao público, estão arrumados na parte da frente dos balcões de atendimento e são dispostos consoante a época do ano. Dentro dos dermocosméticos estes são organizados de forma, a que os de limpeza da pele se encontrem primeiro, seguidos dos de hidratação. Para além disso, estes são colocados por ordem das idades a que se destinam, isto é, crianças, jovens e adultos.

Dentro dos produtos de nutrição infantil, os leites são dispostos por ordem de idades a que se designam, separando sempre os que se preparam com leite e água.

Todos os outros produtos presentes nesta área como por exemplo: meias elásticas, cintas, protetor de joanetes e outros, são colocados de forma a serem facilmente encontrados e visualizados pelos clientes.

Mais uma vez, e apesar da especial organização destes produtos, todos são colocados de modo a que o primeiro a sair seja sempre o primeiro a expirar.

4.5. Controlo de prazos de validade

Relativamente a este tema, na Farmácia Avenida do Mileu, as validades de todos os produtos presentes na Farmácia são analisadas todos os meses. São retirados todos aqueles que possuem uma validade inferior ou igual a quatro meses, a contar do mês em que é feita a verificação.

Todos os outros são reorganizados, caso necessário, de forma, a que os de prazo de validade mais curto, sejam os primeiros a sair.

Se existir algum produto que perca a validade num período de cinco/seis meses, este é marcado estrategicamente, de maneira a que seja facilmente visualizado e retirado aquando a procura para venda.

Todos os produtos que tenham validade a terminar dentro de quatro meses, são enviados ao fornecedor para que este troque por outro produto igual e/ou envie uma nota de crédito. No entanto, durante o meu estágio na Farmácia Avenida do Mileu, o mais comum fora sempre o envio de notas de crédito por parte dos fornecedores.

Existem, no entanto, produtos que não podem ser devolvidos aos fornecedores mas sim, aos próprios laboratórios, como por exemplo os produtos de dermocosmética e/ou dispositivos médicos.

4.6. Devoluções

Por vezes, existe a necessidade de realizar devoluções aos fornecedores, de produtos rececionados e/ou contidos na Farmácia.

Sempre que for notada uma alteração de um produto durante a sua receção, este produto não pode ser vendido mas sim devolvido de imediato ao fornecedor.

Outro caso, é aquele em que o INFARMED ou titular do AIM ordenam a retirada de produtos das Farmácias, através de circulares, por diversos motivos. Durante o meu estágio na Farmácia, foi-me possível experienciar por duas vezes a retirada de alguns lotes de dois produtos distintos.

Também se pode realizar a devolução nos casos em que os produtos com validade reduzida, tenham sido enviados em quantidades incorretas, faturadas a preço incorreto e, também, nos casos em que não tenham sido encomendados.

O procedimento da devolução é idêntico para todos os casos resumindo-se à emissão das respetivas notas de devolução em triplicado. Um dos exemplares é arquivado na Farmácia, enquanto, os outros dois, depois de devidamente carimbados e assinados, acompanham os produtos devolvidos ao fornecedor.

A nota de devolução é constituída pelo número do documento relativo à sua encomenda, o produto em causa, as unidades e o motivo da devolução.

Após análise posterior, por parte dos fornecedores e/ou laboratórios, a devolução pode ser concluída como sendo não aceite (sendo os produtos devolvidos de novo à Farmácia), substituição do produto ou sob a forma de uma nota de crédito.

Sempre que um produto seja devolvido, o elemento da equipa responsável por fazer esta devolução coloca o original num dos contentores do fornecedor colocando uma nota na tampa de que existe um produto devolvido no contentor.

As regularizações das devoluções são auxiliadas pelo *software* da Farmácia, o *Sifarma 2000*. Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de realizar por diversas vezes regularizações de devoluções, tendo sido as notas de crédito as mais praticadas.

5. Interação farmacêutico-utente-medicamento

A interação farmacêutico-utente representa um dos pontos mais importantes, pois muitas das vezes, o farmacêutico é o primeiro e último profissional de saúde a entrar em contato com o utente.

Para além disso, com os tempos de crise que são vividos, muitos utentes deixam de se deslocar ao médico, onde a consulta lhes é cobrada, e dirigem-se a uma Farmácia de confiança para que o seu problema seja resolvido.

Inevitavelmente, surgem situações que só poderão ser resolvidas com a supervisão de um médico, e nesses casos, o farmacêutico tem de ter a capacidade e discernimento de referenciar de imediato o utente para o médico. Nos casos em que existe uma impossibilidade do utente se dirigir ao médico, é da responsabilidade do farmacêutico pedir auxílio para o número de emergência.

Cada vez mais, surgem na Farmácia situações que poderiam ter sido evitadas se tivessem sido devidamente tratadas. Muitas delas, quando se apresentam ao farmacêutico, já se encontram numa situação difícil de resolver.

No entanto, existem também imensas situações, que facilmente, o farmacêutico tem a capacidade de identificar o problema e resolvê-lo e/ou atenuá-lo.

Para que um utente se dirija a uma Farmácia, em caso de necessidade, é preciso que este confie em quem o vai auxiliar, e sobretudo é importante que ele se sinta melhor após o aconselhamento farmacêutico.

É essencial que as pessoas entendam como usar os medicamentos de forma segura e racional e para isso, torna-se crucial utilizar uma comunicação fácil de ser entendida e por vezes reforçada com a escrita ou pictogramas. Pode ser também necessário adaptar a expressão facial, gesticulação e velocidade da conversa, de modo a que o utente entenda na totalidade o que lhe foi explicado e se sinta confiante e esclarecido no momento de fazer a sua medicação.

É, também, fundamental saber ouvir, perceber e questionar o utente para que todo o contexto seja entendido e o problema solucionado da melhor forma.

Sendo a Farmácia Avenida do Mileu localizada numa cidade do interior, existem muitas vezes situações de pobreza e analfabetismo. Estes casos devem ser bem

compreendidos, respeitados e negociados de forma amigável e confiável para que ambas as partes fiquem satisfeitas.

No final, o farmacêutico deve sempre garantir que o utente entendeu na plenitude todas as explicações e caso seja necessário, deve pedir ao utente para explicar por palavras suas.

É crucial que o farmacêutico alerte para algumas possíveis reações adversas, como é o caso da diarreia nos antibióticos e fazê-los compreender que apesar do seu aparecimento, o tratamento é para ser continuado até ao final.

Outras reações adversas, tal como as reações alérgicas, também devem ser citadas e alertar-se que nesses casos, o tratamento deverá ser de imediato suspenso, procurando se necessário ajuda médica.

No entanto, muitos utentes, devido à sua sensibilidade emocional e debilidade, podem não compreender a diferença e não respeitar a *compliance*, com receio de sentir os efeitos adversos e por isso, o farmacêutico deve de forma rápida, ser capaz de identificar esses utentes e decidir da melhor forma, o que lhe pode ou não ser transmitido.

Deve ser da responsabilidade do farmacêutico, identificar problemas relacionados com a medicação e tentar solucioná-los com a cooperação do médico responsável.

Todas as reações adversas aos medicamentos devem ser de imediato notificadas ao INFARMED, sendo agora possível realizar esta notificação *online*, quer pelos profissionais de saúde quer pelos utentes.

O farmacêutico pode ajudar, durante uma consulta de atendimento privado, a que o utente estabeleça um estilo de vida saudável mostrando sempre os benefícios da mudança e riscos da não mudança. Este deve incentivar o utente, a gostar de si e gostar de tratar de si por forma a minimizar os problemas de saúde. A Farmácia Avenida do Mileu, providencia diversos folhetos informativos aos utentes com dicas de um bom estilo de vida, como por exemplo, no caso dos doentes diabéticos, realizarem uma vigilância periódica dos níveis de glicémia. É durante este tipo de atendimento, em que o utente se sente mais à vontade, que podem surgir informações, outras vezes não referidas e que podem ser de extrema importância.

Por fim, a Farmácia Avenida do Mileu possibilita que os seus utentes se dirijam à Farmácia com os seus medicamentos fora de validade e/ou radiografias antigas para que posteriormente sejam incinerados. Os medicamentos fora de validade e embalagens vazias podem ser colocados no VALORMED. Após o preenchimento, este é devidamente selado e entregue a um dos fornecedores que se responsabiliza pela sua entrega. Por diversas vezes, durante o meu estágio, fui responsável pelo fecho destes contentores. Durante o fecho era necessário colocar o nome e número de identificação da Farmácia, o peso do contentor e rubrica do responsável pelo fecho. Posteriormente, quando o fornecedor recolhe o contentor, coloca o número do armazenista, data e rubrica. No caso do VALORMED, este incinera a medicação e recicla as cartonagens.

As radiografias com mais de cinco anos ou sem valor diagnóstico, por sua vez, são recolhidas num saco da AMI que é levado por outro fornecedor e transportado até ao local de incineração.

Estes dois programas demonstraram, ao longo de todo o meu percurso no estágio curricular, uma grande adesão por parte dos utentes, o que significa que a mensagem está a ser corretamente transmitida e que cada vez mais, se verifica uma preocupação em preservar o ambiente.

6. Dispensa de medicamentos

Sempre que um medicamento é dispensado, todos os elementos da equipa da Farmácia Avenida do Mileu estão sensibilizados para o facto de que o utente deve entender de forma clara para que serve o medicamento, como deve ser usado, por quanto tempo e o que deve fazer se surgir alguma dúvida.

Se necessário a informação deve ser colocada sob a forma escrita ou de pictogramas, principalmente no caso de utentes analfabetos.

Em muitos casos é perceptível se o utente entende ou não e no caso de tal se verificar, a explicação deve ser repetida as vezes que forem necessárias, da mesma forma ou por outras palavras. É muitas vezes útil que o utente diga por palavras suas tudo o que lhe foi explicado, de forma, a que seja compreendido por quem o atende se foi ou não esclarecedor.

Esta fase representa a parte mais importante da atividade farmacêutica pois, aqui o profissional aplicará o aconselhamento farmacêutico, que será crucial para a correta adesão do utente.

Todos os medicamentos dispensados, em caso de terem sido prescritos pelo médico, são revistos no final, de modo a entender se vão nas quantidades corretas, devidamente explicados e corretamente cobrados ao utente.

Como se pode constatar existem dois tipos de medicamentos: os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e os não sujeitos a receita médica (MNSRM), seguidamente explicados.

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Todos os medicamentos que possam constituir um risco para a saúde do utente, direta ou indiretamente, mesmo quando usado para o fim a que se destina, quando utilizado sem vigilância médica ou quando utilizado com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destina, contenha substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas sejam indispensáveis aprofundar; ou se destinem a ser administrados por via parentérica, são definidos pelo estatuto do medicamento como sendo MSRM (3).

Sempre que um utente solicite um medicamento dos anteriormente citados, é necessário que esteja acompanhado de uma receita médica válida, de modo a que este lhe seja dispensado.

A receita médica consiste num documento onde é prescrita uma medicação para um determinado utente, sendo essa medicação prescrita através da sua DCI. Esta nova vertente na prescrição permite que o utente possa escolher entre os medicamentos de marca e entre, se existentes, os genéricos, ampliando assim a panóplia de fármacos para escolha, ao utente.

Aqui, como grande vantagem, temos o facto de o utente poder escolher o mais barato caso assim o deseje. Como desvantagem temos o facto, de muitos utentes ainda não entenderem este conceito, mostrando-se esta parte, ainda um grande desafio para os médicos e farmacêuticos.

Sempre que um utente entregue a sua receita médica para que esta lhe seja aviada com os respetivos medicamentos, o operador tem de ter a capacidade, de rapidamente verificar se toda a receita se encontra de acordo com as regras aplicadas, e se é portanto válida para ser dispensada.

Uma das primeiras coisas a averiguar é a data de validade da receita. Existem receitas que apenas possuem trinta dias de validade e outras de seis meses de validade, principalmente nas de tratamento continuado. As receitas que possuem seis meses de validade são as receitas denominadas como renováveis, que podem possuir até três vias, devidamente identificadas.

Outro parâmetro a verificar é se o medicamento fora prescrito através da sua DCI (a não ser que só exista aquele no mercado), com a respetiva forma farmacêutica, dosagem, apresentação e posologia.

A prescrição pode ser realizada eletronicamente e em alguns casos concretos, manualmente. O Anexo I e II são exemplos de receitas eletrónicas e manuais respetivamente.

Cada receita poderá conter, apenas, quatro medicamentos distintos e duas embalagens no máximo de um mesmo medicamento. Por fim, sempre que for prescrito um psicotrópico ou estupefaciente, este não poderá estar juntamente com outra medicação pois estes são de receita médica especial.

Caso o médico opte por prescrever em concreto uma determinada marca e/ou laboratório, esta escolha terá de ser assinalada e justificada com uma exceção. A exceção, mais verificada durante o meu estágio, foi a exceção C que se refere a um tratamento superior a vinte e oito dias.

Caso um medicamento não seja participado, este poderá ser prescrito através do seu nome comercial.

Para além destes parâmetros gerais contidos numa receita, esta apenas se tornará válida se e só se, possuir o respetivo número de receita, o nome e número do utente, identificação do médico prescriptor e local de prescrição, entidade responsável pela participação e tipo de participação e por fim a assinatura do médico prescriptor.

No caso da receita apresentada ser manual, deverá conter para além das características referidas anteriormente, a vinheta identificativa do médico e justificação da apresentação de uma receita manual. Dentro das possíveis justificações podemos encontrar: Falência do sistema informático; inadaptação do prescriptor; prescrição no domicílio; outras situações até um máximo de quarenta receitas médicas por mês. Poderá estar ainda presente, mas não de forma obrigatória, a vinheta do local de prescrição. Esta vinheta poderá possuir duas cores, uma verde e outra azul. Estas diferentes cores, identificarão qual o organismo de comparticipação que o utente possui. No caso da primeira, o desconto será de reformado especial e a azul será de um desconto normal do SNS. Em caso de dúvidas em relação a interpretação das prescrições manuais, o farmacêutico deve de imediato confirmar com os restantes colegas da equipa, questionar o utente (no caso de se tratar de uma terapêutica crónica) ou contactar o médico prescriptor de modo a esclarecer as dúvidas.

Durante a dispensa dos fármacos prescritos, caso sejam detetadas quaisquer incongruências e em caso de dúvidas, por norma, na Farmácia Avenida do Mileu, é contactado o médico responsável pela prescrição, de modo a esclarecer e retificar qualquer possível erro.

É da responsabilidade de quem dispensa os medicamentos, que o utente entenda todas as explicações, e que entenda o porquê e o como de realizar a medicação em causa.

Sempre que possível e necessário, poderá ser escrito sobre as embalagens a posologia e caso seja necessário esta informação, poderá ser coadjuvada com a escrita numa folha.

Os medicamentos cedidos ao utente devem ser lidos pelo leitor de código de barras pela ordem que se encontram prescritos de forma a agilizar o processo.

Finalizada esta etapa, é realizada a faturação através da impressão do talão de faturação no verso da receita em causa e a fatura final.

O talão de faturação impresso no verso da receita é constituído por diversos parâmetros. Existirá uma linha que deverá ser assinada pelo utente de forma a este confirmar que lhe foi cedida a medicação prescrita. A receita, com a devida assinatura é, posteriormente, carimbada e assinada por quem dispensa a medicação e guardada numa gaveta específica e, posteriormente, juntamente com as outras receitas, é conferida no próprio dia e corrigida, se necessário, e por fim arrumada para efeitos de faturação do final do mês.

O utente, por sua vez, leva a sua medicação com a respetiva fatura e guia de tratamento.

6.1.1. Regimes de comparticipação

A comparticipação consiste na percentagem que o Estado ou outra entidade, paga por um determinado medicamento. Este tipo de comparticipação varia de medicamento para medicamento, varia consoante o organismo de comparticipação e o regime de comparticipação que o utente possui.

Por vezes é possível verificar complementaridade de participações entre organismos, isto é, por vezes o organismo principal que é o SNS pode ser complementado por outro, como por exemplo, o organismo das forças armadas.

Nestes casos, o SNS continua a ser responsável por participar uma determinada percentagem e o segundo organismo é responsável por participar uma outra percentagem, ou até o restante.

Sempre que isto acontece, automaticamente o *Sifarma 2000*, pede a cópia da receita para que esta seja enviada para o organismo que fornece a segunda participação.

Muitas vezes é necessário a cópia do cartão que confirme a possibilidade da complementaridade de participação.

Para além destes casos, e apenas com um organismo de participação, pode dar-se o caso da receita possuir uma portaria, que garante uma percentagem de participação e que é apenas aplicável a determinadas patologias crónicas como é caso da doença de Alzheimer, lúpus, psicose maniaco-depressiva, entre outras.

O regime especial pensionista que corresponde ao código quarenta e oito no *Sifarma 2000* e o regime normal que corresponde ao código zero-um foram de entre todos os organismos, durante o estágio na Farmácia Avenida do Mileu, os mais utilizados.

6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial

Todos os medicamentos que contenham numa receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável e referida anteriormente; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais ou que contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser classificado como medicamento sujeito a receita médica especial (3).

Tal como referido anteriormente, este tipo de medicação, tem de ser prescrito de forma isolada na receita e são identificadas como sendo RE.

Este tipo de medicação, na Farmácia Avenida do Mileu, encontra-se armazenado de forma estratégica, pois em caso de possível rutura de segurança, não seja facilmente alcançável.

Aquando a dispensa deste tipo de medicação, o programa *Sifarma 2000*, automaticamente, obriga o preenchimento dos dados do adquirente e do utente. Os dados incluem nome completo, morada, número de bilhete de identidade, idade e parentesco do utente e do adquirente, nome do médico prescriptor e número da receita.

A omissão de elementos, a suspeita de fraude, rasuras ou emendas, prazo de validade expirado e entre outros, constituem justificações plausíveis para a não cedência do

medicamento prescrito. O mesmo se aplica quando o adquirente seja menor, padeça de uma doença mental ou evidencie intenções ilícitas.

No final, é de igual forma às outras receitas, impresso o talão de faturação no verso da receita e é emitido, em duplicado, um documento que contém todas as informações introduzidas anteriormente. Após o carimbo da Farmácia, data e assinatura do operador estarem colocados na receita, é feita uma cópia desta que é agrafada ao documento que se encontra em duplicado. Esta cópia é guardada durante um período mínimo de cinco anos no arquivo da Farmácia.

6.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os medicamentos incluídos nesta secção são todos aqueles que não são considerados MSRM e que podem ser dispensados na Farmácia sem qualquer apresentação de receita médica.

No entanto, podem ser, ainda, prescritos através de receita médica, não possuindo no entanto, qualquer tipo de comparticipação. Podem também ser dispensados através de um aconselhamento farmacêutico ou serem diretamente solicitados pelo utente.

Apesar deste tipo de medicamentos não estar sujeito a receita médica, o utente tem de entender que todos os medicamentos têm o seu risco e têm que ser usados com consciência, de forma, a que estes tenham o resultado pretendido.

6.3. Vendas suspensas

Neste tipo de vendas incluem-se os medicamentos que necessitam de receita médica mas que por diversas razões, o utente não consegue de imediato ter acesso à receita, mas necessita da medicação. Como exemplo mais comum, temos os anti hipertensores que muitas vezes só possuem vinte e oito comprimidos e que por opção dos médicos só são prescritos para um mês. Nestes casos, o utente dirige-se à Farmácia onde lhe é cedida a medicação em causa. O utente fica então responsável por levar a devida receita de forma, a que lhe seja feita a respetiva comparticipação.

Este tipo de venda mais uma vez é auxiliada pelo programa *Sifarma 2000* que permite colocar, caso desejável, o plano de comparticipação, ficando o utente só responsável pelo pagamento da sua parte do medicamento. Nestes casos, deve existir um compromisso por parte do utente para entregar a receita, não prejudicando, assim, a Farmácia. Estes casos aplicam-se naqueles medicamentos que são demasiado dispendiosos para o utente, sem receita médica, e claro está, em utentes habituais da Farmácia.

7. Automedicação

A automedicação consiste no uso responsável de MNSRM por forma a aliviar ou tratar um problema transitório e sem gravidade. Este uso deve ser auxiliado e aconselhado por um

profissional de saúde, como o farmacêutico. Para que o profissional de saúde seja capaz de aconselhar da melhor forma, é importante que este se mantenha em constante aprendizagem e se informe de todos os produtos existentes no mercado e passíveis de serem pedidos pelos utentes.

Cada vez mais, se verifica um aumento de pedidos para o aconselhamento de MNSRM pois, as dificuldades económicas não permitem o acesso a um médico e/ou porque a rotina diária limita o tempo disponível para passar horas numa sala de espera de um hospital.

Constata-se, portanto, que isto representa uma oportunidade que tem de ser aproveitada pelas Farmácias de modo a que os utentes procurem os seus serviços, confiem e retornem posteriormente.

Enquanto futura farmacêutica, tenho a plena consciência, que ainda existem muitas mentalidades que têm de ser mudadas, como é o caso de um utente partir do princípio que se a medicação que tem em casa resulta com um familiar, também irá resultar com ele.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde que está em contacto constante com os utentes deve ouvir, identificar, ensinar e corrigir quaisquer erros que possam estar a ser cometidos aquando da utilização de medicamentos.

A automedicação representa um grande risco se esta não for devidamente supervisionada pois o que o utente considera ser correto para ele, pode não ser real.

Sempre que um utente se dirigir a um farmacêutico, e este identifique que a situação é possível de ser tratada através de automedicação, o farmacêutico deve inicialmente recolher todas as informações possíveis e necessárias, deve rapidamente identificar qual o tipo de tratamento farmacológico e não farmacológico que a pessoa poderá fazer e deve posteriormente apresentá-la ao utente.

Todo o tratamento deve ser corretamente explicado e escrito, se necessário, e o utente deve ser questionado se compreendeu ou não. Pede-se de igual forma que o utente se possível, se dirija à Farmácia, de modo a ser verificada a evolução e/ou entre em contacto com a Farmácia, no caso de persistir alguma dúvida. No caso de a situação ser identificada como sendo de referência médica, esta informação tem de ser prestada ao utente, para que este se dirija a um posto médico.

Existem situações que apesar de parecerem facilmente resolvidas com automedicação, aquando a correta entrevista do utente se percebe que não se pode intervir sem a autorização do médico, como é caso de utentes a fazer quimioterapia, utentes a fazer muita medicação em simultâneo, grávidas e/ou utentes com distúrbios mentais.

Durante o estágio realizado na Farmácia Avenida do Mileu tive a oportunidade de realizar diversos atendimentos em que foi necessária a cedência de um MNSRM. Exemplos vivenciados, foram casos de diarreia aguda, obstipação, hemorroidas, sintomas de estados gripais, verrugas, calos, acne ligeiro, picadas de insetos, herpes labial, alopecia, frieiras, cefaleias, ansiedade, contusões, higiene vaginal, entre outras.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A Farmácia Avenida do Mileu, tal como, já, referido anteriormente, tem ao dispor dos utentes, diversos produtos que não se incluem nos medicamentos, tais como: produtos de dermocosmética, nutrição infantil, dispositivos médicos e produtos de higiene.

8.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Cada vez mais, existe uma preocupação crescente relativamente aos cuidados com a pele. Esta preocupação crescente foi o maior impulsionador para o desenvolvimento deste tipo de produtos que pretende sempre o bem-estar da pessoa e satisfação relativamente ao produto.

A Farmácia, por sua vez, apresenta com o passar dos tempos, mais produtos, mais variedade e mais qualidade e assim, mais pessoas se deslocam até ela, de modo a serem aconselhadas relativamente ao seu tipo de pele, gostos e problemas apresentados.

Assim, é de extrema importância que através de formações sucessivas, os elementos da Farmácia, adquiram conhecimentos acerca deste tipo de produtos, para que mais tarde os possam aplicar e auxiliar quem os procura.

Este campo, como é possível verificar, representa uma oportunidade e grande responsabilidade que as Farmácias possuem nos dias de hoje.

Na Farmácia Avenida do Mileu, existem diversas gamas de produtos de cosmética e higiene corporal. Estes produtos visam todas as idades, todos os tipos de pele e quase todos os gostos.

O farmacêutico representa o grande entendido na matéria pois, será ele que terá a capacidade de perceber o tipo de pele que a pessoa possui de modo a escolher o produto adequado. O farmacêutico sabe, da mesma forma que, qualquer produto utilizado incorretamente e/ou na pessoa errada, poderá conduzir a diversos problemas, como reações alérgicas e/ou agravamento do problema apresentado.

No entanto, nem todas as situações podem ser resolvidas numa Farmácia sem primeiro existir uma avaliação médica, tal como uma psoríase, queimadura solar grave e/ou infeção dentária.

Dentro deste tipo de produtos, na Farmácia Avenida do Mileu é possível encontrar: produtos de higiene corporal, produtos de higiene capilar, produtos de higiene oral, maquilhagem, cremes hidratantes, cremes reparadores, cremes com proteção solar, desodorizantes e perfumes.

Com alguma periodicidade, na Farmácia Avenida do Mileu, é realizado um Aconselhamento/tratamento facial com uma técnica especialista de uma das marcas apresentadas na Farmácia. Esta ação possibilita a divulgação dos produtos e o auxílio das clientes na escolha do produto mais adequado, para o seu tipo de pele.

Durante o meu estágio curricular, foram-me, de forma sucinta e esclarecedora, dados a conhecer todos os produtos desta categoria de modo a que, durante o atendimento, caso necessário, fizesse o aconselhamento do melhor produto ao utente.

Os produtos de dermocosmética são dispostos por ordem das idades a que se destinam, ou seja, crianças, jovens e adultos. São também organizados de modo a que os produtos de higiene e limpeza estejam em primeiro lugar e os de hidratação em segundo lugar. Estes produtos são também separados consoante o tipo de pele apresentado, isto é, muito seca, seca, normal ou mista.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Existem diversos produtos que podem ser classificados como produtos dietéticos especiais.

Segundo o Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são *“uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” (4).*

Dentro deste tipo de alimentação podemos incluir aqueles que se destinam a pessoas diabéticas, com intolerâncias alimentares, lactentes, crianças e outros.

Assim sendo, o farmacêutico enquanto profissional de saúde que se encontra em contato permanente com este tipo de utentes, tem de saber de imediato qual o tipo de alimento dietético que se adequa a cada pessoa. Também é essencial que o farmacêutico consiga perceber de igual forma qualquer problema que terá de ser imediatamente referenciado para o médico.

É essencial que, o utente entenda na totalidade a forma como pode utilizar o alimento, sem nunca prejudicar a sua saúde com carências ou excessos.

Na Farmácia Avenida do Mileu existem produtos dietéticos para crianças, para intolerantes, como os celíacos, para diabéticos, para diversas necessidades nutricionais como os suplementos hipo e hiper calóricos, protéicos e glucídicos, bem como suplementos para auxiliar na deglutição e digestão dos alimentos.

8.2.1. Produtos dietéticos infantis

Tal como referido anteriormente, é possível encontrar na Farmácia Avenida do Mileu diversos produtos dietéticos destinados a crianças e lactentes.

Dentro deste tipo de produtos podemos encontrar desde farinhas, leites, boiões de frutas, boiões de carne e legumes e infusões.

Caso a mãe decida deixar de amamentar, é crucial que esta entenda que, até pelo menos aos seis meses de idade, o seu leite é único que protegerá o seu bebé, e que lhe dará todos os nutrientes suficientes para o seu correto crescimento.

Assim, o recomendado é que a mãe amamente a sua criança até aos seis meses, e só a partir daí possa introduzir outro tipo de alimentação como farinhas, sopas e fruta.

Muitas vezes, uma mãe fica impossibilitada de dar o seu próprio leite à sua criança e é essencial que esta, por indicação médica escolha o melhor leite para a sua criança. Nos dias de hoje, a maior parte das vezes, os pais contactam primeiro com a Farmácia e depois com o médico e assim, é importante que o farmacêutico tenha conhecimentos apropriados acerca de todos os produtos de modo a auxiliar da melhor forma quem os procura.

Algumas das características que têm de ser tidas em conta é se a criança necessita de um leite hipoalergénico, sem lactose ou hidrolisado, se necessita de um leite que lhe dê um maior conforto intestinal e estomacal e/ou que lhe reduza as cólicas, obstipação, diarreia e/ou regurgitamento.

Posteriormente, quando são iniciadas as farinhas, também são tidas em conta as características anteriores sendo acrescido as formulações que se destinam a crianças com alguma intolerância alimentar, como por exemplo, intolerância ao glúten.

Dentro das farinhas, temos aquelas que podem ser preparadas com leite e outras com água e é de extrema importância que os pais entendam como prepará-las, tal como no caso dos leites, de modo a que não seja dado um alimento demasiado diluído e/ou concentrado.

Na Farmácia Avenida do Mileu, a organização dos produtos dietéticos infantis é feita de acordo com a idade da criança e de acordo com o modo de preparação, ou seja, com água ou leite.

Por fim, é importante salientar aos pais, o modo de conservação deste tipo de alimentos, para que estes, não percam as suas propriedades e não prejudiquem a criança.

8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais

Por diversas vezes, durante o meu estágio curricular, me foram solicitados produtos fitoterápicos.

Cada vez mais as pessoas estão preocupadas em consumir produtos naturais pois os produtos naturais são na maioria das vezes associados a segurança total por serem naturais.

No entanto, é determinante que o farmacêutico explique ao utente que as plantas também são responsáveis por diversos problemas tal como toxicidade, interações farmacológicas e reações alérgicas.

Um produto fitoterápico consiste num produto que foi produzido a partir de diversas partes das plantas e por isso, que possui uma composição complexa e variada.

Os produtos mais procurados neste campo são aqueles que possibilitam perda de peso, alívio de problemas gastrointestinais e circulatórios e que diminuam a ansiedade e fadiga.

Os suplementos nutricionais, ou nutracêuticos são, por sua vez, alimentos ou parte dos alimentos que demonstram benefícios para a saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças (5).

Dentro deste tipo de produtos é de referir os suplementos vitamínicos e minerais, os antioxidantes e os ácidos gordos.

Quer os produtos fitoterápicos, quer os nutracêuticos, devem ser devidamente explicados ao utente, referindo sempre que estes produtos necessitam de ser usados com cautela de modo a não causar um consumo excessivo e originar diversos problemas.

8.4. Medicamentos e produtos de uso veterinário

Na Farmácia Avenida do Mileu é possível encontrar uma área reservada a este tipo de produtos e/ou medicamentos.

Os MUV são designados, pelo Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho como: *“toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”* (6).

Os produtos por sua vez, incluídos no Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro, são definidos como sendo *“uma substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada: aos animais, para promoção do bem-estar e estado higieno-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução; ao diagnóstico médico -veterinário; ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações”* (7).

Dentro da primeira categoria, incluem-se os desparasitantes internos e externos, antibióticos, contraceptivos e injeções e estes representam os mais procurados na Farmácia Avenida do Mileu.

O farmacêutico tem que ter conhecimentos suficientes de modo a perceber se o animal em causa, necessita de ser observado por um médico veterinário e/ou se se trata de uma situação facilmente resolvida por aconselhamento farmacêutico. É de extrema importância que, o farmacêutico explique aos donos dos animais que estes não podem

realizar nem em doses muito baixas, determinados fármacos, como é o caso do paracetamol nos gatos, pois isso poderá levar á morte do animal.

Apesar de alguns MUV requererem receita médica, estes não são sujeitos a qualquer tipo de comparticipação, o que significa que o dono do animal fica sujeito a pagar na totalidade os custos dos mesmos.

Durante o meu estágio, por diversas vezes cedi alguns destes produtos tal como as coleiras e pipetas antiparasitárias. Também me foi possível vivenciar a dispensa de medicamentos de uso humano para animais, por indicação médico-veterinária. Um dos casos consistia na dispensa de fenobarbital para um caso de epilepsia e outro de vitamina B para um caso de carência vitamínica.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde que entra em contato constante com as pessoas, deve salientar a importância da vacinação, desparasitação (quer do animal, quer da família), de modo a assegurar a saúde do próprio animal e a saúde pública.

8.5. Dispositivos médicos

Conforme o descrito no Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico corresponde a *"qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; e controlo da concepção" (8).*

Todos estes produtos pretendem prevenir, diagnosticar ou tratar um determinado problema de saúde que não pode ser tratado farmacologicamente e é essencial que o farmacêutico saiba de forma esclarecedora clarificar como este deve ser utilizado de forma segura e eficaz.

Dentro da Farmácia Avenida do Mileu existe uma panóplia de produtos que se inserem nesta categoria: teste de gravidez, meias de compressão, cintas de gravidez e pós parto, pensos estéreis, seringas, muletas, escovas de dentes, entre outros.

9. Outros serviços prestados na Farmácia Avenida do Mileu

Para além de todo o aconselhamento farmacêutico prestado na Farmácia Avenida do Mileu, existem também outros serviços que podem ser prestados. Alguns destes serviços são por exemplo as medições antropométricas.

Todas estas medições têm como objetivo diagnosticar uma patologia e/ou monitorizar uma terapia.

É importante que o utente, durante estas consultas, entenda a importância da instituição de um hábito de vida saudável de modo a que os seus problemas sejam prevenidos e/ou corrigidos.

Sempre que necessário, existem na Farmácia Avenida do Mileu, folhetos informativos que se podem distribuir e que explicam algumas das regras essenciais de uma correta alimentação e atividade física.

Além disso, e sempre que se verifique que um utente esteja a fazer uma medicação, é de extrema importância explicar o quão importante é realizar a terapêutica corretamente e caso necessário, explicar novamente como se podem utilizar, quer a medicação, quer os dispositivos médicos.

Em diversos casos, é pedido ao utente que este traga a sua medicação toda de casa e dispositivos utilizados para verificarmos se o utente sabe realmente como utilizar e se está a cumprir as ordens do médico.

À exceção das medidas antropométricas realizadas na entrada da Farmácia na balança, todas as outras medições são realizadas na sala de atendimento privado.

Alguns dos serviços prestados na Farmácia Avenida do Mileu são: a medição da pressão arterial, medição dos níveis de colesterol total e HDL, triglicéridos, glicémia, ácido úrico, PSA, INR e testes de gravidez, na sala de consulta farmacêutica. É também realizada a administração de injetáveis nesta mesma sala.

Todos resultados obtidos são registados no livro pessoal do utente e são explicados os valores de modo a este entender quais são os seus e quais são os desejados para si.

O serviço mais frequentemente requisitado durante o meu estágio foi a monitorização da pressão arterial, sendo este serviço gratuito para toda a população e realizado através de um tensiómetro que fornece os valores relativos à pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca. A determinação da glicémia é realizada com o auxílio de um glicosímetro, e através de uma punção capilar, realizada com uma lanceta descartável e colocação de uma gota de sangue na tira-teste que é posteriormente introduzida no dispositivo de leitura e descartada para o contentor de contaminados.

Este contentor é recolhido mensalmente e todos os produtos daí retirados são posteriormente devidamente incinerados pela empresa responsável.

Relativamente à medição do colesterol total e HDL, triglicéridos, ácido úrico e PSA, estes são realizados com o auxílio de um fotómetro e das enzimas correspondentes ao teste desejado.

O fotómetro utiliza como princípio de medição a absorvância, tem como fonte luminosa a LED num comprimento de onda de quinhentos e cinco nanómetros.

Para que os resultados se tornem mais fidedignos, é essencial que o utente se encontre em repouso e em jejum. De igual forma, é necessária uma punção capilar, realizada

com uma lanceta descartável (de onde se descarta a primeira gota de sangue devido à elevada quantidade de líquido celular) e colocação de sangue num capilar. O branco consiste na cuvete correspondente ao teste juntamente com o sangue retirado do utente. Posteriormente, é introduzida na cuvete a enzima correspondente, e lida a sua absorvância. Sempre que a cuvete é introduzida no fotómetro é necessário que esta seja agitada suavemente de modo a criar uma homogeneidade do meio.

Na medição do ácido úrico, o processo é ligeiramente diferente. Inicialmente, é introduzida a enzima correspondente na cuvete e realizado desta forma o branco. Posteriormente, é retirado, através de uma punção capilar, sangue ao utente e este é introduzido na cuvete. De seguida, a cuvete é colocada a centrifugar durante dois minutos e, no final, é lida a sua absorvância no fotómetro.

Relativamente à medição do INR, este é realizado com um aparelho apropriado, o monitor de TP INRatio 2, que de forma semelhante ao glicosímetro, após punção capilar é retirada uma grande gota de sangue (pelo menos quinze microlitros) que é posteriormente introduzida na tira-teste.

Em termos dos valores de referência, o colesterol total deverá estar abaixo dos 190 mg/dL, o colesterol HDL acima dos 40 mg/dL, os triglicéridos abaixo dos 150 mg/dL, o ácido úrico entre 2 e 7 no caso dos homens e entre 2 e 6 no caso das mulheres e por fim o INR deve apresentar-se entre 1 e 2 no caso de população em geral e entre 2 e 3 no caso de pessoas a realizar terapia com varfarina.

Relativamente à conservação dos materiais e reagentes utilizados neste tipo de testes, a Farmácia Avenida do Mileu tem sempre o cuidado de respeitar todos os prazos de validade e cuidados a ter com os mesmos de modo a que os resultados possam ser considerados o mais próximo da realidade.

As cuvetes utilizadas são colocadas à temperatura ambiente e bem seladas nas embalagens de alumínio. As cuvetes de glucose e colesterol apresentam validade de quatro meses após abertura da embalagem de alumínio e as restantes apresentam validade de seis meses. Sempre que é realizada a abertura de uma destas embalagens, é colocada por escrito sobre a mesma a data de abertura.

As enzimas do colesterol total e HDL, glucose e ácido úrico, devem ser armazenadas no frigorífico e nunca devem permanecer à temperatura ambiente longos períodos de tempo de modo a não perderem as suas propriedades. De igual forma, é inscrito a data de abertura, de modo a que se perceba se ainda podem ou não ser utilizadas.

Por fim, a enzima relativa aos triglicéridos é de preparação extemporânea e após a sua preparação devem ser tomadas as mesmas precauções que as citadas anteriormente. No entanto, após a preparação desta enzima, o seu prazo de validade é de apenas um mês.

Alusivo ao teste de gravidez, este é realizado com um teste comum existente na Farmácia e é pedido à senhora em causa para colocar a urina num boião esterilizado de modo a facilitar a análise.

Além disso, e sempre que necessário, são também administrados injetáveis, na Farmácia Avenida do Mileu, quer intramusculares, quer subcutâneos por um elemento da equipa que possua formação qualificada para tal tarefa de modo a proteger a saúde do utente.

Por fim, outro serviço prestado pela Farmácia Avenida do Mileu consiste na entrega de medicação ao domicílio. Qualquer utente da região que entre em contacto com a Farmácia e necessite de algum tipo de produto da Farmácia poderá, de forma gratuita, receber tudo o que necessita em casa. Este tipo de entregas é realizado pela diretora técnica Dr.^a. Isabel Barbosa e pela técnica de Farmácia D. Maria Amélia Videira.

10. Preparação de medicamentos

Durante vários anos, a Farmácia comunitária foi denominada de Farmácia de oficina e o farmacêutico foi visto como o boticário pois era ele que preparava a maioria dos fármacos necessários para a comunidade. No entanto, e com o aparecimento da indústria de medicamentos, a Farmácia comunitária perdeu grande parte dessa tarefa e ganhou um novo papel na sociedade, realizar a dispensa de medicamentos com aconselhamento farmacêutico.

Apesar desta grande evolução na profissão do farmacêutico e apesar da indústria farmacêutica ser capaz de responder a quase todas as necessidades dos utentes, o farmacêutico continua, nos dias de hoje, a ser responsável pela preparação de alguns fármacos.

Durante o meu estágio na Farmácia Avenida do Mileu tive a possibilidade de preparar, por diversas vezes, preparações extemporâneas, como é o caso dos antibióticos orais para uso pediátrico. Estes antibióticos apenas necessitam de um determinado volume de água destilada. Fui também responsável pela preparação de uma fórmula magistral de gotas auriculares de álcool boricado a 70° e de uma pomada salicilada com Dermovate®. Para a preparação do álcool boricado a 70° foram necessários cinquenta mililitros de álcool etílico a 70° e ácido bórico em pó. Como materiais utilizados estiveram o almofariz de vidro, pilão de vidro, proveta graduada e uma espátula.

Os passos seguidos foram: limpeza do local e do material a utilizar, preparação dos materiais e reagentes a utilizar, medição de 50 mL de álcool boricado a 70°, transferência do álcool para o almofariz de vidro, adição do ácido bórico até saturação, acondicionamento e rotulagem e por fim lavagem de todo o material e bancada. Para acondicionar estas gotas auriculares foi usado um frasco de conta-gotas em âmbar que permite a proteção da luz. Este manipulado quando protegido da luz, calor, humidade e guardado à temperatura ambiente teria um prazo de utilização de dois meses.

Para a preparação da vaselina salicilada com Dermovate® foi utilizada vaselina sólida, Dermovate® e ácido salicílico. Após a medição rigorosa de todos os excipientes, foi primeiramente adicionado, lentamente, o ácido salicílico à vaselina e por fim o Dermovate® à

vaselina salicilada. Foi de igual forma feita a limpeza do material e bancada, quer no início da preparação, quer no final e por fim foi feito o acondicionamento numa embalagem branca para pomadas, devidamente rotulada e com um prazo de utilização de noventa dias.

Relativamente à rotulagem, esta é realizada a computador e colocada posteriormente no frasco, sendo guardada na Farmácia uma cópia com a respetiva ficha de preparação utilizada, cópia da receita médica e os cálculos do preço de venda. Estes documentos são guardados por um período mínimo de três anos na Farmácia.

O rótulo é constituído pelo nome do utente, fórmula farmacêutica, condições de armazenamento, número do lote atribuído pela Farmácia, data de preparação e prazo de utilização, via de administração, posologia, dados da Farmácia e diretor técnico, e instruções especiais.

No final de todo o processo são verificadas as características organoléticas do manipulado e caso necessário são realizados ensaios não destrutivos que garantem a qualidade e segurança do mesmo. Todo o procedimento, matérias-primas (e respetivo lote), materiais e resultados são registados ao longo da preparação, da mesma forma que o lote do manipulado preparado, dados do utente e médico prescriptor, prazos de utilização e condições de armazenamento.

No que se refere aos cálculos para o preço de venda, este segue a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e é necessário ter em conta as matérias-primas utilizadas (designado de subtotal A), os honorários de manipulação (que tem em conta um fator multiplicativo) (designado de subtotal B), os materiais utilizados na embalagem (designado de subtotal C) e os dispositivos auxiliares de administração (designado de subtotal E). O total do custo final do manipulado será ditado pela seguinte fórmula: $[(A+ B+C) \times 1,3] + IVA + E$. O anexo III representa o modelo de uma folha de cálculo dos preços de venda dos manipulados.

Ainda relativamente ao preço de venda suportado pelo utente, este pode ser alvo de comparticipação, como é referido pelo despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro, em que a comparticipação só se justifica se for verificada: *“a inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida; existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente; e a necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria”*. Este despacho apresenta ainda quais os manipulados passíveis de comparticipação, sendo a comparticipação de trinta por cento (9).

O manipulado citado anteriormente era classificado como magistral pois seguia uma receita médica mas também se podem encontrar outro tipo de manipulados, denominados de preparação officinal que são dispensados sem necessidade de receita médica e seguem a farmacopeia portuguesa ou formulário galénico português. No caso dos preparados magistrais, a receita médica apresentada pelo utente deve ser constituída: pela informação que se trata de um medicamento manipulado (normalmente designado com a sigla MM ou f.s.a), a(s)

substância(s) ativa(s) a utilizar e respetivas concentrações, o(s) excipiente(s) e a fórmula farmacêutica final (10).

Nas receitas contendo este tipo de medicamentos não é permitida a prescrição de outro(s) medicamentos. Na preparação de um manipulado deve ser garantida a qualidade e segurança do fármaco para que este seja totalmente seguro e eficaz para o utente em causa. As matérias-primas utilizadas no processo de preparação do manipulado, sempre que são rececionadas devem ser acompanhadas por um boletim de análises. Este boletim de análises garante que são cumpridas os requisitos da farmacopeia, onde a matéria-prima se encontra descrita. O boletim de análises é guardado, no caso da Farmácia Avenida do Mileu, numa pasta de arquivo localizada no laboratório e deve ser inscrito no mesmo: o número da fatura, o fornecedor, data de receção e a rubrica de quem realizou a receção do mesmo.

11. Contabilidade e gestão

Todos os meses é realizada a arrumação e organização das receitas apresentadas pelos utentes de modo a que estas sejam enviadas para os organismos responsáveis pela comparticipação e estes reembolsem a Farmácia esse mesmo valor de comparticipação.

Todas as receitas apresentam no verso, para além de todos os dados referidos anteriormente, o organismo responsável pela comparticipação, o número do lote onde estas devem ser incluídas e o número da respetiva receita. Todos estes dados são de forma automática atribuídos pelo *Sifarma 2000* durante o atendimento.

Após o atendimento e impressão no verso da receita, esta é carimbada, datada e rubricada também no verso e posteriormente verificada de modo a que se entendam se existem erros que devem ou não ser retificados. Na Farmácia Avenida do Mileu, a verificação das receitas é realizada por dois elementos da equipa e por fim são verificados os preços aplicados no momento da venda. A verificação das receitas tem em conta a validade da mesma, os dados do utente e médico prescriptor, medicamento(s) prescrito(s) e cedido(s), códigos de barras (só aceites se devidamente legíveis), número da receita, justificação da receita caso seja manual e organismo participante. Esta verificação é, normalmente, na Farmácia Avenida do Mileu, realizada diariamente de modo a que não sejam acumuladas grandes quantidades de receitas.

Após a minuciosa verificação e correção das receitas estas são sujeitas a uma arrumação própria. A arrumação tem em conta o organismo responsável pela comparticipação sendo os maioritários apresentados na Farmácia Avenida do Mileu o organismo 01 e 48.

Após a divisão por organismos, é realizada a separação de acordo com o lote inscrito no verso da receita. O número de lotes deve no final do mês corresponder ao apresentado pelo *Sifarma 2000*. Posteriormente, e para finalizar a arrumação e separação das receitas, estas são colocadas por ordem crescente do número da receita. O número máximo de receitas contidas num lote é de trinta receitas e sempre que este se encontra completo é assinalado

de forma estratégica pelo operador com essa indicação. Caso no lote esteja em falta alguma receita, também é colocada uma nota com o/os números das receitas em falta. Próximo do final do mês, são organizados os lotes completos até então e são emitidos os respetivos verbetes com o auxílio do programa *Sifarma 2000*. Durante a emissão deste verbete são verificados os preços totais de cada receita e estes são comparados com os apresentados pelo sistema, são verificados os números de receitas e se estas estão devidamente carimbadas, assinadas e datadas de modo a verificar mais uma vez se todos os dados estão corretos.

O verbete emitido é constituído pelo nome e código ANF da Farmácia, organismo participante, lote em causa, data da faturação (mês e ano), número de receitas e produtos, PVP total do lote, custo total suportado pelo utente e valor da participação do respetivo organismo. O verbete é, no final, anexado às respetivas receitas.

No final do mês, durante o fecho da faturação, (e) após o fecho de todos os lotes e emissão de todos os verbetes, estes são separados por organismos e colocados por ordem crescente do número do lote. Para além disso, é emitida a relação resumo de lotes de cada organismo participante (neste documento encontra-se toda a informação acerca dos lotes nele contido, nome e número da ANF da Farmácia, data, valor total do PVP, custo suportado pelo utente e custo participado) e é também emitida a fatura mensal de medicamentos (neste documento encontra-se o nome e número da ANF da Farmácia, número da fatura, data do último dia do mês, total do número de lotes, PVP, valor suportado pelo utente e organismo participante). Ambos os documentos são carimbados e datados.

Estes documentos são anexados às receitas com os respetivos verbetes e são posteriormente enviados à ACSS até ao dia dez do mês seguinte a que se refere a faturação, caso o organismo de participação seja o SNS. Simultaneamente é enviada uma cópia da fatura à ANF de modo a que esta entidade reembolse a Farmácia de forma mais célere, sendo que é depois reembolsada pela Administração Regional de Saúde.

Todas as receitas, que não são participadas pelo SNS, são enviadas à ANF que procede ao reembolso às Farmácias e envio das receitas para os respetivos organismos de participação. A ANF recuperará o valor restituído às Farmácias quando os organismos responsáveis pela participação procederem ao reembolso.

São também enviadas à ACSS e ANF notas de crédito ou débito regularizadoras caso sejam realizadas correções às irregularidades detetadas em consequência do processo de conferência do mês anterior, corrigindo deste modo a fatura em causa. Sempre que casos deste género ocorram, ou seja, sempre que sejam devolvidas receitas em que foram detetados erros, estas são corrigidas e devidamente justificadas e incluídas nos lotes do mês em que estas são rececionadas de modo a que estas sejam de novo avaliadas e reembolsadas.

12. Conclusão

Durante o meu estágio curricular na Farmácia Avenida do Mileu, tive a possibilidade de entrar em contato com todas as situações apresentadas no meu relatório de estágio, desde o aconselhamento até à arrumação de receitas.

Foi-me possível interagir com os utentes que tanto me ensinaram e tanto me auxiliaram na minha aprendizagem enquanto futura farmacêutica. Para além dos utentes, toda a equipa da Farmácia Avenida do Mileu contribuiu pela minha maior evolução, pois todos os elementos me fizeram crescer enquanto futura profissional e cidadã comum.

Este estágio possibilitou-me aprender mais acerca da profissão de farmacêutica e possibilitou-me corrigir e melhorar diversos aspetos, que outrora tivera dificuldade.

Muitos dos conhecimentos apreendidos durante o meu percurso académico puderam agora ser aplicados e desenvolvidos, o que se tornou totalmente compensador.

Todo este percurso foi gratificante no sentido em que as minhas capacidades de comunicação e interação foram fortalecidas quer com a equipa, quer com os utentes e outros profissionais de saúde.


Em termos de perspetivas futuras, espero crescer e melhorar a cada dia de modo a que o utente final seja sempre o mais satisfeito e ajudado pois é para ele e por ele que todos os farmacêuticos existem.

13. Referências bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, Ordem dos Farmacêuticos, Revisão n.º 3 de 2009;
2. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED;
3. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto; *Estatuto do Medicamento*. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED;
4. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série N.º 219 de 11 de novembro de 2008;
5. Kalra EK. Nutraceutical - Definition and Introduction. AAPS PharmSci. 2003;5 (3):1-2;
6. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho. Diário da República, 1.ª série. N.º 145 de 29 de Julho de 2008;
7. Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de Setembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 179 de 15 de Setembro de 2009;
8. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 115 de 17 de junho de 2009;
9. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. Diário da República, 2.ª série N.º 242 de 16 de dezembro de 2010;
10. Normas técnicas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. INFARMED. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/normas_prescricao_9_5_03.pdf. Consultado a 12-06-2014.

ANEXOS

Anexo I-Modelo de receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento, constantes do Despacho n.º 15700/2012

Receita Médica N°		(representação em código de barras e caracteres)	
			
Utente: (N° do utente em código de barras e caracteres)		R.C.:	
Telefone:		Entidade Responsável:	
N° de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)			
(N° da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vialeta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)	
R _x	DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N° Extenso	Identificação Ótica
1			
2			
3			
4			
Validade: 30 dias Data: aa-aa-mm-dd		Pretendo exercer o direito de opção: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (estrutura de Libre)	

Guia de tratamento para o utente	
Receita Médica N°: (representação em código de barras e caracteres)	
Local de Prescrição: Prescritor: Utente:	Telefone:
Código Acesso:	Código Direito opção:
[informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia]	
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N°
1	
2	
3	
4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1	(*)
2	(*)
3	(*)
4	(*)
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED(www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09 00-13 00 e 14 00-17 00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico 	
Data: aa-aa-mm-dd	
Processado por computador - software, versão - empresa	

Anexo III- Modelo de folha de cálculo dos preços de venda dos manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
subtotal A							
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
forma farmacéutica preparada					quantidade	valor	
subtotal B							
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
materiais de embalagem		preço de aquisição (s/IVA)		quantidade		preço	
subtotal C							
rótulo		preço de aquisição (s/IVA)		quantidade		preço	
subtotal D							
dispositivos auxiliares de administração		preço de aquisição (s/IVA)		quantidade		preço	
subtotal E							
subtotal F (C + D + E)							
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F)							
+ IVA							
TOTAL							
Operador _____				Supervisor _____			
Rubrica do Director Técnico						Data	