



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Possibilidade de indução de cancro pelo
tacrolímus**
**Experiência profissionalizante na vertente de farmácia
hospitalar, farmácia comunitária e investigação**

Paulo Renato da Silva Ferreira

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de Estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, outubro de 2017

Agradecimentos

Chegando, assim, ao término de uma etapa fundamental na minha formação, quero deixar uma palavra de apreço à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior pela formação que me proporcionou tal como a todas as pessoas que de uma ou outra forma me acompanharam e possibilitaram chegar aqui.

À Instituição, à diretora de curso, Prof.^a Doutora Luiza Granadeiro, e restantes docentes agradeço por toda a formação adquirida.

Ao Prof. Doutor Gilberto Alves, pelo empenho no acompanhamento prestado desde o momento que lhe fiz o pedido de ser o meu orientador da tese.

Aos meus colegas de casa, que sempre me deram o apoio moral quando eu mais precisei.

Aos meus amigos, pelo companheirismo ao longo de todos estes anos.

Ao Dr. Eurico Fernandes, pela oportunidade de realizar o estágio na Farmácia Miranda.

À Dr.^a Carminda Borges, pela dedicação ao longo de todo o estágio para me tornar num bom profissional, pelas repreensões quando delas precisava, e pela motivação que sempre me forneceu em realizar devidamente todas as atividades de um farmacêutico de farmácia comunitária.

À Dr.^a Vanda Peixoto, por sempre se mostrar disponível para esclarecer quaisquer dúvidas que eu tivesse.

Às Técnicas Leandra Teixeira, Manuela Garcês e Sara Rocha por todo suporte e amizade que me forneceram ao longo deste percurso.

Também não poderia deixar de agradecer à D. Albertina Silva, tal como a todos os colaboradores desta casa, pela simpatia com que sempre me trataram.

À Dr.^a Sandra Queimado, responsável dos Serviços Farmacêuticos da ULSCB e minha orientadora de estágio em Farmácia Hospitalar, pela dedicação e por me terem sido oferecidas as condições necessárias para fazer de mim um bom profissional, e pela forma carinhosa com que sempre me tratou.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos, não só os farmacêuticos, como técnicos e auxiliares pelo contributo que me ofereceram para a minha aprendizagem. Uma especial palavra de apreço à Dr.^a Sandra Queimado, Dr.^a Ana Roque, Dr.^a Rita Moras, Dr.^a Rita Gardete e à Técnica Joana Amaro.

À minha família, pais e irmãos, uma palavra de apreço pela confiança que depositaram em mim. Espero que, agora que terminei esta etapa, possa, de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente, me oferecem. A eles, dedico esta tese.

Resumo

O presente documento elaborado no âmbito da etapa final do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas encontra-se dividido em três capítulos, sendo eles os relatórios de estágio em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária, como também o trabalho de investigação.

Nos relatórios de estágio pretende-se ir muito além de uma descrição das atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular, pretende-se também abordar quais as problemáticas da atualidade e soluções que podem ser apresentadas, ou seja, a intenção é de fazer uma análise crítica daquilo que eu como estagiário e futuro farmacêutico pude constatar neste período de estágio.

Os relatórios de estágio encontram-se divididos em diversos pontos, sendo que na fase inicial é realizada uma contextualização profissional, passando por breves descrições dos serviços, encontrando-se de seguida uma análise SWOT e, por fim, uma breve conclusão.

Os estágios em conjunto com os respetivos relatórios foram sem dúvida um passo importante para a minha profissionalização.

Quanto ao trabalho de investigação, o foco incidiu na problemática relacionada com as complicações a longo prazo resultantes da utilização de imunossuppressores em doentes sujeitos a transplante de órgãos, em particular o aparecimento de cancro. Assim, de forma mais específica, teve-se como objetivo a análise sistemática de dados sobre o aumento da incidência de cancro e o uso de um imunossupressor, o tacrolímus.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Tacrolímus, Imunossupressão, Cancro

Abstract

The present document elaborated in the scope of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences is divided in three chapters, such chapters are the reports of the traineeships in hospital pharmacy and in community pharmacy, as well as the research work.

In both traineeship reports the intent is to go beyond a description of the activities developed during the curricular stage, it is also intended to address the current problems and solutions that can be presented, that is, a critical analysis of that I as a trainee and future pharmacist could verify during this internship period.

The internship reports are constituted by several points, in the initial phase a professional context is made, with short descriptions of services, followed by a SWOT analysis and, lastly, a brief conclusion.

The internships and the respective reports were undoubtedly an important step towards my professionalization.

Regarding the research work, the focus was put on issues related to the long-term complications resulting from the use of immunosuppressants in patients undergoing organ transplantation, in particular the appearance of cancer. Thus, more specifically, the objective was to systematically analyze data on the incidence of cancer and the use of an immunosuppressant, the tacrolimus.

Keywords

Community Pharmacy, Hospital Pharmacy, Tacrolimus, Immunosuppression, Cancer

Índice Geral

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
1.1. Contextualização	1
2. Organização da Farmácia Miranda	2
2.1. Recursos Humanos	2
2.2. Instalações	4
2.2.1. Espaço exterior	4
2.2.2. Espaço interior	4
2.2.2.1. Sala de atendimento ao público	5
2.2.2.2. Gabinete de atendimento personalizado	5
2.2.2.3. Local de receção de encomendas	6
2.2.2.4. Armazém	6
2.2.2.5. Laboratório	7
2.2.2.6. Sala de administração de injetáveis	7
2.2.2.7. Escritório	8
2.2.2.8. Sala de descanso	8
2.2.2.9. Instalações sanitárias	8
3. Aprovisionamento	8
3.1. Fornecedor	9
3.2. Requisição de produtos	9
3.3. Receção de encomendas	9
3.4. Armazenamento	10
3.5. Devoluções	10
3.6. Outras utilidades do aprovisionamento	11
4. Aconselhamento Farmacêutico e Dispensa de Medicamentos	11
4.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	11
4.2. Dispensa de MNSRM	12
4.3. Produtos e medicamentos de uso veterinário	12
4.4. Medicamentos homeopáticos	13
4.5. Produtos cosméticos e de higiene corporal	13
4.6. Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial	14
4.7. Produtos fitofarmacêuticos	14
4.8. Dispositivos médicos	14
4.9. Medicamentos manipulados	14
4.9.1. Legislação	15

4.10. Interação Farmacêutico - Utente	15
4.11. Receita Médica	16
4.12. Dispensa dos Medicamentos	17
5. Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	18
5.1. Regras de aquisição, receção e dispensa	18
5.2. Documentos a emitir ao INFARMED	19
6. Conferência do Receituário	19
7. Indicação Farmacêutica	20
8. Serviços Farmacêuticos	21
8.1. Serviços essenciais	22
8.1.1. Dispensa de produtos de saúde	22
8.1.2. Promoção do uso correto de dispositivos terapêuticos e de autovigilância	22
8.1.3. Campanhas de educação para a saúde	22
8.1.4. VALORMED	23
8.1.5. Check-up Saúde	23
8.1.5.1. Check-up Saúde: Conhecimentos base	25
8.2. Serviços diferenciados	27
8.2.1. Acompanhamento farmacoterapêutico	27
8.2.2. Administração de Injetáveis e Vacinas não incluídas no Plano Nacional	27
9. Análise SWOT	28
9.1. Fatores Internos	28
9.1.1. Pontos Fortes	28
9.1.2. Pontos Fracos	29
9.2. Fatores Externos	30
9.2.1. Oportunidades	30
9.2.2. Ameaças	31
10. Conclusão	32
11. Bibliografia	33
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	37
1. Introdução	37
2. Contextualização	37
2.1. ULSCB	37
2.2. Serviços Farmacêuticos	38
3. Organização da Farmácia Hospitalar	38
3.1. Estruturas Físicas	38
3.2. Recursos Humanos	38
3.3. Horário Funcionamento	39
4. Gestão da Farmácia Hospitalar	39
4.1. Sistema Informático	39
4.2. Aprovisionamento	39

4.2.1. Gestão de <i>Stocks</i>	40
4.2.2. Seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos	41
4.2.3. Receção de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos	41
4.2.4. Devoluções dos Serviços - Reposição em armazém	42
4.2.5. Armazenamento Geral	42
4.2.6. Distribuição: Ambulatório	42
4.2.7. Distribuição: Unidose	43
4.2.8. Distribuição: Circuitos Especiais	44
4.2.9. Distribuição Tradicional	46
4.3. Controlo de Validade	46
5. Farmacotecnia	46
6. Análise SWOT	48
6.1. Fatores Internos	48
6.1.1. Forças	48
6.1.2. Fraquezas	49
6.2. Fatores Externos	49
6.2.1. Oportunidades	50
6.2.2. Ameaças	50
7. Conclusão	51
8. Bibliografia	51
Capítulo III - Possibilidade de indução de cancro pelo Tacrolímus	53
1. Introdução	53
1.1. Posicionamento do tacrolímus	54
1.1.1. Farmacocinética	54
1.1.2. Eficácia e segurança	56
1.2. Cancro induzido por fármacos	57
1.2.1. Indução do cancro e transplantação/imunossupressão	58
2. Objetivos	59
3. Métodos	60
4. Resultados	61
5. Discussão	64
5.1. Limitações do projeto	66
6. Conclusão	67
7. Bibliografia	67

Lista de Figuras

Capítulo I

Figura 1: Processo de Indicação Farmacêutica 21

Capítulo II

Figura 1: Fluxograma do Aprovisionamento 40

Figura 2: Fluxograma da Distribuição 44

Capítulo III

Figura 1: Fluxograma - Métodos de pesquisa 61

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1: Equipa da Farmácia Miranda	3
Tabela 2: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	12
Tabela 3: Produtos fitofarmacêuticos	14
Tabela 4: Validade das prescrições médicas	17
Tabela 5: Parâmetros avaliados na Farmácia Miranda	24
Tabela 6: Intervalos de pressão arterial sistólica e diastólica	25

Capítulo III

Tabela 1: Fármacos Imunossupressores, modo de ação, efeitos no cancro da pele e na reparação do ADN.	59
Tabela 2: Resumo das características de artigos incluídos na análise, com respetiva referência, tipo de transplante (fígado, renal ou coração), tempo de seguimento, tipo de estudo (retrospetivo/prospetivo), quantidade total de doentes e doentes apenas com tacrolímus, e a idade dos pacientes na altura do transplante	62
Tabela 3: Comparação do risco de incidência de cancro	63
Tabela 4: Valores de Risco Relativo, tendo como valor de comparação os inibidores mTOR	63

Lista de Acrónimos

- ACSS: Administração Central do Sistema de Saúde
- AUE: Autorização de Utilização Especial
- BPF: Boas Práticas Farmacêuticas
- CCF: Centro de Conferências e Faturas
- CD: Conselho Diretivo
- CNP: Código Nacional do Produto
- DCI: Denominação comum internacional
- DGS: Direção Geral de Saúde
- DL: Decreto-Lei
- DR: Decreto Regulamentar
- DT: Diretor Técnico
- FCS: Faculdade de Ciências da Saúde
- HAL: Hospital Amato Lusitano
- HTA: Hipertensão arterial
- INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- IVA: Imposto sobre o valor acrescentado
- LASA: *Look-Alike, Sound-Alike* (nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante)
- MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- MNSRM: Medicamentos não sujeitos a receita médica
- MSRM: Medicamentos sujeitos a receita médica
- mTORi: Inibidor de mTOR
- PA: Pressão arterial
- PAD: Pressão arterial diastólica
- PAS: Pressão arterial sistólica
- PTDM: diabetes mellitus pós-transplante
- PCHC: Produtos de cosmética e de higiene corporal
- PORDATA: Base de Dados Portugal Contemporâneo
- PV: Prazo de validade
- PVF: Preço de venda à farmácia
- PVP: Preço de venda ao público
- RR: Risco Relativo
- SNS: Serviço Nacional de Saúde
- START: *Screening Tool to Alert to Right Treatment*
- STOPP: *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*
- SWOT: Forças (*Strengths*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*)
- UBI: Universidade da Beira Interior
- ULSCB: Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O estágio em farmácia comunitária surge no âmbito do Plano Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira interior (FCS-UBI).

Este relatório de estágio consiste na abordagem do que é a farmácia comunitária, e qual o papel a desempenhar pelos farmacêuticos neste âmbito, tendo como base a realização do estágio curricular. Estágio esse que se mostrou vital na compreensão, não só na parte teórica, como na prática da função a desempenhar por um farmacêutico neste tipo de estabelecimento.

”As farmácias foram evoluindo na prestação de serviços de saúde e, de meros locais de venda de medicamentos, bem como da produção de medicamentos manipulados para uso humano e veterinário, transformaram-se em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes”. Tal como indica esta citação da Portaria nº 1429/2007, de 2 de Novembro, que se encontra na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), as farmácias afirmam-se cada vez mais como unidades imprescindíveis para o bom funcionamento do sistema de saúde [1]. As farmácias atingem este patamar devido à atitude dinâmica dos farmacêuticos, pelo entendimento dos mesmos que a promoção da saúde pública passa pela educação, proteção e prevenção. Hoje em dia, é habitual as farmácias disponibilizarem folhetos informativos e publicações nas farmácias, e realizarem campanhas de promoção de saúde feitas pelos farmacêuticos ou em colaboração com eles.

O imperativo da qualidade tem sido bem aceite pelo setor, o que é evidenciado pelo empenho com que os farmacêuticos assimilaram as recomendações de Boas Práticas de Farmácia (BPF), esforço esse que é reconhecido pelos utentes.

Assim sendo, neste relatório pretende-se abordar as atividades desenvolvidas durante este estágio na função de farmacêutico, e abordar o futuro da farmácia comunitária.

1.1. Contextualização

De modo a se fornecer contexto a este relatório, será abordado o ambiente em que a farmácia onde realizei o estágio se insere. Assim sendo, o estágio foi efetuado na centenária Farmácia Miranda, que se situa na Rua Dr. Joaquim Cotta nº 51, no coração da cidade de Penafiel. Apesar de ser uma farmácia centenária, já sofreu remodelações, apresentando atualmente um aspeto moderno.

O funcionamento desta farmácia rege-se pelos princípios das BPF.

O município de Penafiel é caracterizado de nível 2 (escala que vai do nível 1 até nível 3) segundo o artigo nº 4 da Lei nº 22/2012, de 30 de Maio, por apresentar uma densidade

populacional entre 100 e 1 000 habitantes por quilómetro quadrado e possuir mais de 20 000 habitantes [2].

Segundo os Censos 2011, e tendo em conta a reorganização, o concelho de Penafiel possui 72 265 residentes, dos quais 13 256 residem na freguesia de Penafiel. No *site* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) é possível verificar que o conselho possui 15 farmácias, das quais 6 se situam na freguesia de Penafiel [3-5].

Ainda segundo o Censos 2011, a distribuição etária no concelho de Penafiel é de 12 756 habitantes dos 0 aos 14 anos; 9 745 dos 15 aos 24; 40 554 dos 25 anos até aos 64 anos; e 9 210 de 65 ou mais anos de idade. Assim sendo, 12,74% da população pertence a este último grupo etário, o qual tenderá a crescer com o aumento da esperança de vida e com a redução contínua da taxa de natalidade. Em termos de quantidade absoluta de pessoas idosas, também se prevê um aumento nos próximos 30 anos e a partir daí, provavelmente, começará a reduzir (a não ser que haja uma inversão na tendência da diminuição da taxa de natalidade, e um aumento significativo da esperança média de vida) [3].

A PORDATA, a Base de Dados sobre Portugal Contemporâneo, atualizada em 2015, refere que o concelho de Penafiel possui 4 726,1 habitantes por farmácia. O que é um número bastante elevado em comparação com as médias por região/zona nacional. Além disso, Penafiel é um conselho vizinho do concelho de Paredes, o qual também possui uma elevada quantidade de habitantes por farmácia (5 774,1 habitantes por farmácia) [6].

No entanto, tendo como base o Censos 2011, a cidade de Penafiel tem apenas 2 209,3 habitantes por farmácia [3-5].

O Decreto-Lei (DL) nº 53/2007, de 8 de Março [7], refere-se no seu artigo nº 1, ao funcionamento das farmácias de turno. A existência de farmácias de turno de serviço permanente e de turnos de regime de disponibilidade deve respeitar os seguintes critérios: “ - a) Nos municípios com serviços de urgência do Serviço Nacional de Saúde (SNS), deve existir sempre uma farmácia de turno de serviço permanente, acrescendo uma farmácia de turno de serviço permanente por cada 60 000 a 100 000 habitantes”.

Por isso, no sentido de garantir aos cidadãos um serviço permanente prestado pelas farmácias, todos os dias existe um estabelecimento aberto 24 horas por dia.

2. Organização da Farmácia Miranda

2.1. Recursos Humanos

A pedra angular de qualquer farmácia são os seus recursos humanos, sendo estes capazes de efetuar os serviços usando como suporte os seus conhecimentos e habilidades técnicas.

A fonte primordial de legislação no que toca a este ponto é o DL nº 307/2007, de 31 de Agosto [8], o qual possui uma extensa quantidade de artigos que são de enorme importância para o proprietário da farmácia e seus colaboradores.

Este DL fez com que se estabelecesse como regra que a farmácia disponha de dois farmacêuticos, sendo um deles o Diretor Técnico (DT). Esta exigência está diretamente relacionada com dois aspetos concretos do regime jurídico do setor. Por um lado, a obrigação do DT estar na farmácia em permanência e exclusividade pressupõe a indicação de farmacêutico que o substitua nas suas ausências e impedimentos, designadamente nas férias, pelo que a farmácia tem de dispor de, pelo menos, dois farmacêuticos. Por outro lado, o horário de funcionamento das farmácias pressupõe a permanência de, pelo menos, um farmacêutico cinquenta e cinco horas por semana, o que só será possível com um quadro mínimo de dois farmacêuticos.

No entanto, há algumas exceções, como a transformação de postos farmacêuticos em farmácias e as descritas no artigo 57º-A (valor de faturação ao SNS igual ou inferior a 60 % do valor da faturação média anual por farmácia ao SNS, no ano civil anterior; e no primeiro ano de atividade de uma farmácia aberta ao público na sequência de concurso público). Exceções que pretendem oferecer um maior equilíbrio económico ao setor.

Neste DL encontra-se também legislado o quadro farmacêutico e o quadro não farmacêutico, respetivamente nos artigos nº 23 e nº 24.

A Farmácia Miranda tem nos seus quadros os elementos indicados na Tabela 1.

Tabela 1: Equipa da Farmácia Miranda

Proprietário	Dr. Eurico Fernandes
Diretora Técnica	Dr.ª Carminda Borges
Farmacêutica Substituta	Dr.ª Vanda Peixoto
Técnica de Farmácia	Sara Rocha
Técnica de Farmácia	Leandra Teixeira
Técnica de Farmácia	Manuela Garcês
Responsável de limpeza	D. Albertina Silva

Como se pode observar pela tabela supraindicada, a farmácia respeita a legislação, visto que possui duas farmacêuticas, sendo uma delas a DT.

No DL nº 307/2007, de 31 de Agosto [8], também é possível encontrar quais as funções a serem desempenhadas pelo DT na farmácia, essas funções são: assegurar o cumprimento das regras deontológicas e legislativas, zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, a segurança, o asseio e a higiene. Além disso o DT tem que assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, devendo assim, por exemplo: promover o uso racional do medicamento e manter os medicamentos, e restantes produtos fornecidos, em bom estado de conservação.

Porém, quando o DT necessita de se ausentar as funções anteriormente referidas ficam ao encargo do farmacêutico substituto.

Algo que foi bastante visível neste estágio, e que me surpreendeu foi o relacionamento entre os profissionais. A sinergia na Farmácia Miranda é evidente, tal como a relação amistosa entre os diversos colaboradores da mesma. Isso, em conjunto com o trabalho de equipa, ética de trabalho e conhecimento, ajuda não só a que o utente seja bem atendido, como também a

que a farmácia apresente melhores resultados financeiros dada a confiança que se estabelece com os utentes.

2.2. Instalações

Quanto às instalações e informações, a farmácia Miranda está em concordância com o descrito nos artigos nº 28 e nº 29 do DL nº 307/2007, de 31 de Agosto, e com o manual das BPF [8,9].

2.2.1. Espaço exterior

A Farmácia Miranda apresenta o símbolo da cruz verde, o qual se encontra iluminado por todo o período de funcionamento do estabelecimento, inclusive quando a farmácia está de serviço. Este símbolo consegue, assim, sinalizar que a farmácia está aberta, e também é utilizada para a divulgação tanto do nome da farmácia como também para informar a população quanto à data, hora, temperatura ambiente e até para prestar informação quanto aos parâmetros determinados na farmácia, particularmente colesterol total, triglicérides, glicémia, pressão arterial e ácido úrico.

As montras, as quais são um elemento de *marketing* importante, estão presentes nesta farmácia. É preciso não esquecer que as montras são das primeiras características da farmácia observadas pelos cidadãos, por isso é conveniente mantê-las bem organizadas e esteticamente agradáveis, de modo a incentivar o utente a entrar na farmácia, e para melhor promover os produtos e/ou serviços publicitados. Ao longo do estágio, ocorreram várias alterações nas montras, consoante os produtos que a DT desejasse promover, os quais poderiam, por exemplo, ser uma nova gama de produtos ou uma gama de produtos com descontos promocionais.

Tal como redigido no manual BPF [9], a Farmácia Miranda garante a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência, fá-lo através da existência de rampa numa das duas portas.

Na parte exterior, também se pode observar a placa identificativa do proprietário bem como da DT, Dr.^a Carmina Borges, o horário de funcionamento (segunda a sexta das 8:30 h às 20:00 h e aos sábados das 8:30 h às 19:00 h) e ao calendário das farmácias de serviço.

A farmácia apresenta também um postigo para o atendimento, o qual é utilizado ao longo da noite durante o turno de serviço, o qual traz segurança ao profissional que fique a efetuar o serviço noturno. Durante o estágio tive a oportunidade de utilizar este recurso, que se mostrou de fácil utilização, quer para o profissional que está a atender quer para o utente.

2.2.2. Espaço interior

Para além da área de atendimento que o utente visualiza e que lhe permite a comunicação com o farmacêutico, uma farmácia é constituída por outros compartimentos.

Seguidamente irão ser descritas todas as divisões que constituem a Farmácia Miranda, de forma a demonstrar a estrutura organizada da mesma.

2.2.2.1. Sala de atendimento ao público

Esta sala é onde se realiza a dispensa dos produtos ao utente, mas além disso é também um local em que o utente pode visualizar uma vasta gama de produtos, sobretudo da área da perfumaria; de produtos cosméticos desde produtos de dermofarmácia até pastas dentífricas, de vários medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos tais como de puericultura e de alimentação.

O que é colocado na sala de atendimento apresenta variação sazonal, por exemplo, em abril começaram a ser aí colocados produtos tais como óculos de sol.

Nesta mesma sala, encontram-se três postos de atendimento ao público, cada um destes postos tem uma pequena vitrina de baixo da qual há folhetos informativos sobre múltiplas patologias, medicamentos e eventos culturais; computador; leitor ótico; impressora; e caixa de dinheiro. Além disso, também há um terminal de multibanco.

Neste espaço é possível encontrar também uma balança digital assim como informação relativa à determinação de parâmetros e os custos associados aos mesmos. Na periferia desta sala, localizado perto de uma das entradas está o gabinete de atendimento personalizado o qual abordarei de seguida.

2.2.2.2. Gabinete de atendimento personalizado

Este gabinete encontra-se em concordância com o legislado pela Deliberação nº 1502/2014, de 3 de Julho [10], sendo este espaço utilizado exclusivamente para a prestação dos serviços a que alude o nº 2 do artigo 3º da Portaria nº 1429/2007, de 2 de Novembro [11].

Este local apesar de se situar na periferia da sala de atendimento, oferece a privacidade adequada para os serviços farmacêuticos que aí são efetuados.

Os parâmetros determinados no Gabinete de Apoio Personalizado são: colesterol total, pressão arterial, glicémia, triglicédeos e ácido úrico.

Este gabinete tem uma mesa, uma cadeira, um esfigmomanómetro, dois aparelhos de medição dos parâmetros sendo um deles para o ácido úrico e o outro para os restantes parâmetros bioquímicos, lancetas, lancetador, tiras de teste, luvas, algodão e álcool.

Além disso, neste mesmo gabinete, encontram-se expostos os valores considerados normais dos parâmetros a determinar e contentores adequados para onde se deposita o material descartável tal como as lancetas e as tiras dos testes.

No início do estágio, este foi o local onde fui ganhando confiança, comigo próprio e para com os utentes. Além disso, foi um local sempre especial para mim, pois se há local que demonstrasse que ser farmacêutico comunitário vai muito além de simplesmente dispensar medicação, foi o Gabinete de Atendimento Personalizado. A significância de um local como este, é colossal, pois além dos parâmetros avaliados serem utilizados como rastreio são também importantes para a monitorização dos doentes que se encontram sob medicação.

Para além do referido, é também nesta área que se encontra o caixote relativo ao VALORMED.

2.2.2.3. Local de receção de encomendas

Tal como o nome desta seção indica, é nesta área que se procede à realização, receção e conferência das encomendas. Para tal é possível encontrar um computador, um leitor ótico, uma impressora, equipamento utilizado para impressão de etiquetas e ainda um telefone.

Outras das finalidades desta zona é o armazenamento de alguma documentação contabilística, nomeadamente faturas, notas de crédito e de devolução bem como o armazenamento do receituário que aguarda conferência das conformidades técnicas e científicas.

Uma vez que este espaço se encontra próximo da área de atendimento é também utilizado para guardar quer produtos reservados pelos utentes quer a pasta onde se encontram as vendas suspensas organizadas por ordem alfabética do nome dos utentes.

2.2.2.4. Armazém

O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde é efetuado em diferentes pontos da farmácia consoante a forma farmacêutica e o fim a que se destinam. Assim, as formas farmacêuticas orais, comprimidos e xarope, bem como as preparações para uso oftálmico e auricular encontram-se dispostas em gavetas deslizantes e organizado por ordem alfabética, que se situa num local próximo da área de atendimento permitindo assim o acesso fácil aos mesmos.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes também se encontram nas gavetas deslizantes, num espaço próprio.

Um outro espaço é o armazém propriamente dito, este é constituído por estantes e é onde se encontram os pós, soluções para uso cutâneo, produtos para uso ginecológicos, pomadas, cremes e geles, produtos de higiene oral, produtos veterinários entre outros. Aqui é possível ainda encontrar um frigorífico que permite o armazenamento de produtos que requerem temperaturas entre os 2 e 8°C, como por exemplo, injetáveis, insulinas e alguns colírios.

Ainda no local de receção de encomendas existe uma área dedicada ao armazenamento de supositórios e alguns produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC) organizados por marcas.

Este espaço é controlado em termos de humidade e temperatura através da utilização de termo-higrómetros. Isto é feito para garantir que a temperatura não ultrapassa os 25°C e que a humidade não ultrapasse os 60% [12].

Os produtos armazenados são revistos todos os meses, de modo a certificar-se que não há nenhum produto fora do prazo de validade (PV). Eventuais produtos identificados fora do PV são imediatamente retirados, por outro lado, aos produtos que estão a 2 meses do fim do PV é realizada uma análise de vendas, caso se verifique que não tenham procura são retirados.

2.2.2.5. Laboratório

O laboratório é um espaço obrigatório segundo o DL nº 307/2007, de 31 de Agosto, e a sua obrigatoriedade é provavelmente o motivo mais forte da sua existência nesta farmácia, se não mesmo o único [8].

Neste local armazenam-se as matérias-primas, e os equipamentos necessários para se efetuar manipulados e para a sua verificação. Apesar de não estar a ser utilizado, a Farmácia Miranda respeita a Deliberação nº 1500/2004, 7 de Dezembro, através da existência do equipamento mínimo obrigatório para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante [13].

Este espaço, tal como o armazém, é controlado em termos de humidade e temperatura através da utilização de termo-higrómetros.

Na minha ótica, este espaço deveria ser retirado dos locais obrigatórios em farmácia, pois não está em concordância com o modo em que as farmácias comunitárias funcionam nos dias de hoje. Apesar de estudos, tais como da Dr.^a Marina Ferreira Macedo [14], antiga aluna da FCS-UBI, indicarem que a maioria das farmácias comunitárias produzem manipulados, e pretenderem continuar a fazê-lo, a verdade é que a quantidade de preparações anuais é mínima, não sendo assim uma área economicamente viável para muitas farmácias.

A não obrigatoriedade deste espaço, poderia assim levar a que esta área se transformasse em algo de útil para as farmácias que não preparam manipulados, além de que, caso os manipulados fossem preparados por menos farmácias, estas poderiam adquirir as matérias-primas e materiais necessários por preços menores, o que poderia levar assim a uma maior rentabilização económica deste tipo de preparações.

2.2.2.6. Sala de administração de injetáveis

” Em Portugal, a administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos, nas farmácias comunitárias, está legalmente consagrada desde 2008. Nos últimos sete anos, centenas de milhares de portugueses têm sido vacinados nas farmácias - em particular contra a gripe sazonal -, através de um serviço de qualidade, em condições de segurança e com níveis elevados de satisfação.” Retirado de Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos, Ordem dos Farmacêuticos [15].

A Farmácia Miranda possui este gabinete, tal como equipamentos necessários. Este gabinete localiza-se num local mais resguardado dentro da farmácia, oferecendo o máximo de privacidade possível. De modo a oferecer o melhor conforto possível, este gabinete possui uma maca reclinável.

Neste mesmo gabinete também se realizam outros serviços, sendo aí que se efetuam aconselhamentos, marcados com antecedência, dos utentes com profissionais que se dirigem à farmácia para promover de modo mais eficaz os seus produtos, podendo incluir suplementos alimentares, produtos de dermocosmética, entre outros.

A meu ver, este é um serviço muito interessante, o qual é procurado mais do que eu

imaginava, pelo menos na Farmácia Miranda. Este tipo de serviço, para além de apresentar vantagens económicas quer para a farmácia, quer para as empresas responsáveis pelos produtos a serem promovidos, apresenta também vantagens para a saúde pública, pois pode ser uma forma eficaz de informar melhor aos cidadãos sobre algumas soluções para vários problemas de saúde que os mesmos têm, ou podem vir a ter, conduzindo a ganhos em saúde.

2.2.2.7. Escritório

Este espaço é, por norma, utilizado pelo Dr. Eurico Fernandes e pela Dr.ª Carminda Borges, que são o proprietário e DT, respetivamente.

O uso principal deste espaço é essencialmente para fins de contabilidade.

Neste espaço há um computador e ainda armazena a maioria das referências bibliográficas obrigatórias por lei e alguma informação complementar.

O artigo nº 37 do DL nº 307/2007, de 31 de Agosto [8], e as BPF [9], remetem para a obrigatoriedade da disponibilidade de certa documentação e apresentam também indicação de documentação recomendada. A Farmácia Miranda respeita estas regras, possuindo nas suas instalações uma extensa documentação, na qual se inclui: Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos; Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos; Farmacopeia Portuguesa; Livro de Reclamações; entre outros tais como revistas de artigos científicos.

2.2.2.8. Sala de descanso

Este é o local de descanso do profissional que se encontra de serviço quando a farmácia realiza serviço noturno.

2.2.2.9. Instalações sanitárias

Encontram-se disponíveis duas casas de banho, uma para os utentes, outra para os profissionais que lá atuam. A casa de banho dos funcionários da farmácia é adjacente à área de descanso, e possui um chuveiro.

3. Aprovisionamento

O serviço de aprovisionamento em farmácia comunitária, ou pelo menos na Farmácia Miranda, consiste não só na receção e armazenamento dos diversos produtos, como também no controlo de *stocks*, bonificações e descontos, do histórico de vendas e da sazonalidade dos produtos.

O aprovisionamento deverá garantir a existência dos produtos desejados pelos utentes e a inexistência ou reduzida quantidade de produtos não procurados de modo a que se possa satisfazer as necessidades do utente, e para melhorar o rendimento financeiro do estabelecimento. Além disso, deverá trabalhar na documentação das encomendas, de modo a facilitar o trabalho da contabilidade e a assegurar que a DT possua a documentação necessária de modo organizado.

3.1. Fornecedor

O fornecedor diário da Farmácia Miranda é a OCP, no entanto, através da ida de delegados de laboratórios à farmácia, pode ocasionalmente ser outro o fornecedor.

3.2. Requisição de produtos

As notas de encomenda para este fornecedor são enviadas até às 13:00 horas, de modo a serem recebidas ainda nesse mesmo dia às 15:00 horas, enquanto as encomendas enviadas até às 17:00 horas são recebidas até às 19:00 horas. E, por último, as encomendas efetuadas até às 20:00 horas são rececionadas no dia seguinte às 09:30 horas.

Nas ocasiões em que um utente peça um produto que esteja esgotado e não foi requerido na nota de encomenda, é feito pedido por via telefónica.

Um outro modo pelo qual em que os produtos podem ser requisitados pela farmácia é através de delegados de laboratórios. Neste caso, será necessário criar uma encomenda do tipo manual de modo a posteriormente se poder rececionar os produtos.

3.3. Receção de encomendas

De acordo com o indicado em cima, a receção das encomendas é realizada às 09:30 às 17:00 e às 19 horas de cada dia.

O procedimento interno que a Farmácia Miranda criou para esta atividade é o seguinte:

1. Confirmar que a encomenda que chegou tem como destinatário a Farmácia Miranda, e verificar se a encomenda vem acompanhada pela respetiva guia de fatura;
2. Caso a encomenda não esteja em conformidade com o descrito no ponto anterior, deve-se contatar o fornecedor para este ir retirar os produtos que não foram pedidos e para enviar a guia de fatura;
3. Os produtos de frio são os primeiros a ser armazenados, de modo a preservar a qualidade dos mesmos;
4. Colocar no local próprio a documentação de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos. E separar as guias de encomenda dos originais e duplicadas;
5. No programa SIFARMA2000® aceder ao menu de encomendas, e fazer rececionar encomenda;
6. Colocar o nome do distribuidor e o número de fatura;
7. Observar o estado de conservação dos medicamentos e produtos de saúde e também o PV, o qual não deverá ser inferior a 3 meses;
8. Realizar a leitura ótica dos produtos se tiverem código de barras, caso não o tenham deve-se colocar manualmente através do Código Nacional do Produto (CNP) ou de procura através do nome do produto;
9. Caso se verifique que algum produto é novo ter-se-á que criar a ficha de produto, caso o produto não possua preço de venda ao público (PVP) fixo, deve-se acionar a opção de etiquetagem nesta mesma ficha;

10. Separar os produtos com PVP fixo dos restantes;

11. Após colocar todos os produtos deve-se confirmar, com a ajuda do documento duplicado, a entrada de todos os produtos. Além de confirmar a receção pela designação dos produtos (o qual, por norma, corresponde ao seu nome comercial ou Denominação Comum Internacional - DCI); também se deve confirmar a forma farmacêutica; quantidade; se é um artigo caracterizado com bônus; o PV; e o preço de venda à farmácia (PVF);

12. Etiquetar.

Para uma cómoda verificação, recomenda-se colocar as designações por ordem alfabética no programa, e ir colocando vistos linha a linha no duplicado.

Quanto aos documentos descritos no ponto 4, exceto os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, os originais são enviados para a contabilidade e arquivados durante 10 anos. Os duplicados são guardados no escritório da farmácia durante o mesmo período de tempo.

Quanto aos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, a DT carimba e rubrica no duplicado, o qual é enviado ao fornecedor. O original é mantido na farmácia, arquivado por um período mínimo de 3 anos.

Quando a farmácia recebe manipulados ou matérias-primas, estas devem ser acompanhadas do respetivo boletim de análise.

3.4. Armazenamento

Após a receção das encomendas procede-se ao armazenamento dos produtos, o qual deve ser organizado por locais próprios do modo já descrito anteriormente, para que todos os funcionários consigam localizar facilmente os produtos. Além disso, se o produto a ser colocado no armazém tiver, pelo menos, um semelhante já armazenado, deve ser posicionado por detrás do(s) mesmo(s) numa lógica de facilitar o “*first expire/first out*”, o primeiro a expirar o prazo é o primeiro a sair, no momento da dispensa do mesmo.

A equipa da Farmácia Miranda possui uma elevada dinâmica, e por isso, no momento em que uma pessoa esteja a dar entrada dos produtos, os restantes elementos, que não estejam a realizar tarefas urgentes, vão colocando os produtos de PVP fixo no local apropriado, agilizando assim este passo.

3.5. Devoluções

As razões que podem estar na origem da devolução de um produto de saúde são várias, das quais pode-se destacar: produto não pedido; PV a expirar; embalagem danificada; e produto retirado do mercado pelo INFARMED ou pelo laboratório.

A devolução é feita através do sistema SIFARMA2000®, numa nota de devolução, dando saída do produto através de leitura ótica, preenchendo os campos correspondentes à quantidade e os motivos que levaram à sua devolução.

A nota de devolução e suas vias são carimbadas e rubricadas pelo operador e duas delas são colocadas junto dos produtos que são devolvidos; por outro lado o triplicado fica arquivado

na farmácia até que a situação da devolução se regularize. Esta devolução fica a aguardar resposta do fornecedor em causa. Após aceitação, é recebida a respetiva nota de crédito que terá que ser tratada informaticamente.

A maioria dos casos não aceites pelo distribuidor devem-se a: PV expirado ou embalagem danificada. Caso não sejam aceites, deve-se dar quebra do produto em causa para que não seja pago o IVA relativo ao mesmo, de modo a suavizar o prejuízo para a farmácia.

3.6. Outras utilidades do aprovisionamento

Nas minhas duas primeiras semanas de estágio, o foco foi o serviço de aprovisionamento, o que foi uma decisão muito acertada por parte da DT da Farmácia Miranda.

Digo isto porque, ao começar aqui comecei não só a manusear o sistema informático e a documentação, como também comecei a entrar em contato com a medicação.

Neste serviço aprendi a saber onde estão armazenados os diversos produtos de saúde, o que é essencial na hora de ir à procura do produto a ser dispensado ao utente; além disso quando acabei o curso só conhecia a DCI de medicamentos, as únicas marcas que melhor conhecia eram o Ben-U-Ron® ou o Brufen®, o facto de ir observando quais as marcas existentes para cada DCI mostrou-se essencial para reconhecer o que o utente desejava adquirir, sobretudo em caso de MNSRM.

4. Aconselhamento Farmacêutico e Dispensa de Medicamentos

Atualmente, a farmácia representa, em grande parte dos casos, a opção primária do utente para tentar resolver as suas preocupações a nível de saúde. Por isso, compete ao farmacêutico desempenhar as suas tarefas de modo correspondente a toda esta confiança que nele é depositada.

A dispensa da medicação é o ato profissional em que o farmacêutico ou técnico de farmácia, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos.

O procedimento de como atuar na dispensa de medicamentos está disponível no BPF [9].

4.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

O DL nº 176/2006, de 30 de Agosto [16], refere que se encontram sujeitos a receita médica todos os medicamentos que apresentem, pelo menos, uma das seguintes condições: constituam um risco para a saúde do utente, mesmo quando utilizados para o fim a que se destinam, caso sejam usados sem vigilância médica; apresentem um risco para a saúde do doente, sempre que usados com frequência em quantidades consideráveis para fins distintos daquele a que se destinam; incluam substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja

imprescindível aprofundar; destinem-se a ser administradas por via parentérica.

Quanto à obtenção dos mesmos, só podem ser adquiridos em farmácias e mediante a apresentação de uma prescrição médica. Além disso, apresentam um PVP fixo.

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) mais requisitados, ao longo do estágio, foram os anti-hipertensores, os antidiabéticos, os protetores do estômago e os analgésicos e antipiréticos (sobretudo o Ben-U-Ron® 1 g).

Devido à legislação muito própria dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, estes só serão abordados no relatório num ponto posterior.

4.2. Dispensa de MNSRM

Os medicamentos que não preencham qualquer das condições citadas no ponto anterior não necessitam de receita médica para se efetuar a sua dispensa

Excetuando os casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação, os MNSRM não são comparticipáveis.

Os MNSRM podem ser reclassificados, pelo INFARMED, em MNSRM de dispensa exclusiva em farmácias, sendo esta reclassificação baseada no perfil de segurança ou das indicações terapêuticas destes medicamentos. O farmacêutico deve manter-se alerta quanto a este tipo de situações.

De seguida encontram-se na Tabela 2 os MNSRM que foram mais procurados pelos utentes ao longo do estágio.

Tabela 2: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica mais procurados na Farmácia Miranda durante o estágio.

Patologia do utente	Exemplo de fármaco dispensado
Dor e/ou febre	Ben-U-Ron® 500 mg
Obstipação	Doce Alívio®
Expetoração	Fluimicil®
Fadiga física e psíquica	Bio-Ritmo®

4.3. Produtos e medicamentos de uso veterinário

A farmácia comunitária, além de ser um local de saúde para o Homem, é-o também para os animais.

Os produtos e medicamentos de uso veterinário, de acordo com o DL nº 148/2008, de 29 de Julho [17], enquadram todas as especialidades farmacêuticas que estejam indicadas para uso veterinário.

O aumento da existência de animais doméstico e/ou da preocupação pelos animais provocou o aumento da procura medicamentos veterinários.

No decorrer do estágio, diversos produtos de uso veterinário foram dispensados, e entre aqueles mais frequentemente dispensados estão os antiparasitários externos (ADVANTIX® e FRONTLINE®), os antiparasitários internos (STRONGID®) e os anticoncepcionais (MEGECAT® e

PILUSOFT®).

Devido à elevada procura deste tipo de produtos, criou-se na farmácia um local próprio de disposição dos mesmos.

4.4. Medicamentos homeopáticos

O DL nº 176/2006, de 30 de Agosto [16], indica a definição para a expressão «medicamentos homeopáticos».

O que tenho a dizer quanto a este tipo de produtos é que o farmacêutico, como pessoa de alto nível de conhecimento científico íntegro e de elevado relevo na saúde pública, deveria tentar inibir-se de dispensar os mesmos e, além disso, educar as comunidades quanto a estes.

A denominação em DL deste tipo de produtos com a expressão ‘‘medicamento homeopático’’, deveria ser alterada, removendo-se o termo «medicamento» desta mesma expressão.

4.5. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Segundo o DL nº 189/2008, de 24 de Setembro, alterado pelo DL nº 113/2010, de 21 de Outubro [18], classificam-se como PCHC as substâncias a serem colocadas em contacto com o corpo humano, como por exemplo na epiderme ou dentes, com o intuito de, exclusivamente ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.

A pedra angular de uma boa saúde psicológica é a pessoa sentir-se bem consigo própria, e os PCHC podem assim contribuir para a obtenção de ganhos em saúde.

Apesar de cada vez mais também os homens se interessarem em cosmética, esta área ainda é maioritariamente procurada por mulheres.

Relativamente à Farmácia Miranda, esta apresenta uma diversidade de marcas de PCHC, pretendendo ter produtos para os fins procurados pelos utentes, e para oferecer diferentes opções para cada um. As farmácias podem possuir múltiplos PCHC que o utente não pode encontrar em outros estabelecimentos, por exemplo supermercados.

Os PCHC com maior procura são os dentífricos, os cremes faciais e os de perfumaria.

Durante o estágio fiquei surpreendido com os artigos de perfumaria, pois anteriormente não era do meu conhecimento que as farmácias possuíam este tipo de produtos, muito menos sabia eu da grande procura que os mesmos eram alvo. Além disso, foram adquiridos artigos da CURAPROX, estes apesar de terem dentro da farmácia concorrência da ELGYDIUM tiveram também muita saída.

Em termos de estabilidade financeira, a descida do rendimento financeiro de MSRM, e a competição nos produtos e MNSRM com outros estabelecimentos, como parafarmácias e supermercados, faz com que seja necessário colocar maior ênfase neste tipo de produtos.

4.6. Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial

O DL nº 227/99, de 22 de Junho [19], refere que os produtos para alimentação especial permitem satisfazer determinados requisitos nutricionais peculiares, alguns exemplos deste tipo de produtos são: preparados para lactentes; leites de transição e outros alimentos de complemento; géneros alimentícios, com valor energético baixo ou reduzido, destinados ao controlo de peso; alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos; e alimentos sem glúten.

Durante o estágio foi-me referido que este tipo de produtos teve uma redução na sua procura, no entanto a sua dispensa continua a ser frequente.

4.7. Produtos fitofarmacêuticos

Este tipo de produtos tem como substância ativa derivados de vegetais.

Ainda nos dias de hoje, é corrente os utentes terem a ideia de que produtos naturais não apresentam potenciais problemas de saúde, por isso é importante o farmacêutico conhecer bem os produtos fitofarmacêuticos de modo a poder fazer um aconselhamento apropriado ao utente.

Tabela 3: Produtos fitofarmacêuticos

Medicamento	Função
Valdispert®	Ansiolítico, sedativo e hipnótico
Agiolax®	Tratamento da obstipação (Laxante)

4.8. Dispositivos médicos

Segundo o DL nº 145/2009, de 7 de Junho [20], o dispositivo médico define-se como sendo qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou artigo cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, e seja destinado a ser utilizado para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência.

Os dispositivos médicos são integrados em 3 classes. São elas as classes I (baixo risco), IIa e IIb (médio risco) e III (alto risco). Esta classificação é atribuída pelo fabricante tendo em conta as regras de classificação estabelecidas na legislação [21].

Alguns exemplos de dispositivos médicos à venda na Farmácia Miranda são as meias de compressão, pensos para proteção e/ou tratamento de feridas, seringas, compressas, preservativos, equipamento para medição de glicémia e frascos para colheita assética de urina e fezes.

4.9. Medicamentos manipulados

O DL nº 176/2006, de 30 de Agosto [16], estabelece o medicamento manipulado como sendo qualquer medicamento na forma de preparados oficinais ou de fórmulas magistrais.

Como dito anteriormente, apesar de não se produzirem manipulados na Farmácia Miranda, esta ainda continua a respeitar os limites mínimos de equipamento necessário na

elaboração dos mesmos.

Cada vez há menos farmácias a produzir medicamentos manipulados, devido à baixa rentabilidade económica que os mesmos apresentam na farmácia.

Quando vem à Farmácia Miranda algum utente que deseje obter um medicamento manipulado, a farmácia faz o pedido à farmácia Central de Valongo.

As matérias-primas quando chegam à farmácia devem-se fazer acompanhar do respetivo boletim de análise, o qual deve indicar qual o fornecedor, e este documento deve ser guardado por um período mínimo de 3 anos na farmácia.

Antes de proceder ao armazenamento destas substâncias, deve-se averiguar se estas satisfazem as exigências da respetiva monografia, tendo em conta o regime jurídico dos medicamentos manipulados.

4.9.1. Legislação

A Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho [22], apresenta as normas quanto ao pessoal; instalações e equipamentos; documentação; matérias-primas; materiais de embalagem; manipulação; e controlo de qualidade.

Todas as operações realizadas ao longo da preparação do manipulado são da responsabilidade do farmacêutico, sendo da sua competência confirmar todas as pesagens, medições e volumes. Compete também a este profissional assegurar o correto acondicionamento e rotulagem do medicamento preparado.

O preço do medicamento é regulamentado pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho [23]. O cálculo é feito através da soma do valor dos honorários, o valor das matérias-primas e também o custo dos materiais de embalagem. A esta soma aplica-se um fator de multiplicação de 1,3 e ainda se acrescenta o respetivo IVA, sendo a fórmula a seguinte:

$$\text{PVP} = (\text{valor dos honorários} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor do material de embalagem}) \times 1,3 \times 1,06$$

4.10. Interação Farmacêutico - Utente

O trabalho no atendimento de uma farmácia comunitária tem as suas particularidades, e para um estagiário que nunca tenha efetuado anteriormente um estágio em moldes idênticos, ou pelo menos para mim, é difícil de numa fase inicial sentir-se preparado para lidar com a interação farmacêutico-utente.

Os utentes neste serviço não estão à procura de indumentária, de jogos para a consola ou revistas, a grande parte dos utentes vêm à procura de soluções para problemas de saúde. A responsabilidade pela parte do farmacêutico é colossal, e tem que estar pronto a lidar com isso. O medo de simplesmente não saber responder, ou de errar (não só por dar respostas incorretas ou de simplesmente expressar-se de um modo que o utente não compreenda ou que faça o utente sentir-se ofendido) por vezes pode tornar-se quase paralisante na fase precoce de estágio.

No entanto, ao longo do estágio fui-me sentindo com um maior conforto assim que fui

percebendo quais as dúvidas frequentes dos utentes, e assim conseguir responder com segurança às suas incertezas; para tal também consultei por diversas vezes bibliografia de carácter científico e usufruí das facilidades do SIFARMA 2000® a fim de melhorar o meu desempenho.

Caso, mesmo numa fase avançada do estágio, fizessem alguma questão à qual não saberia como responder, o problema era facilmente resolvido pelo resto da equipa. O exemplar trabalho de equipa na Farmácia Miranda mostrou-se sempre fortíssimo para assegurar a continuidade da confiança do utente na farmácia, e a oferecer-me um porto seguro para eu não tropeçar nas minhas próprias responsabilidades.

No que respeita ao atendimento, este deve ser composto por uma sequência lógica constituído por quatro fases, particularmente:

- Acolhimento
- Abordagem (Recolha de informação)
- Intervenção
- Despedida

Durante o estágio, algo que fui percebendo numa significativa proporção de utentes, foi de acreditarem que um fármaco por ser de marca era melhor que os genéricos, eu tentei ir explicando, tendo como base a minha aprendizagem, que os genéricos têm que realizar estudos para comprovar que têm efeito similar ao de marca, incentivando assim o uso de genéricos.

4.11. Receita Médica

O DL nº 176/2006, de 30 de Agosto [16], aborda não só o estatuto do medicamento como a receita médica. No artigo nº 3, alínea hhh) do mesmo DL, está descrito que a definição de receita médica é seguinte “documento através do qual são prescritos, por um médico ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista, um ou mais medicamentos determinados”.

Este mesmo DL chama também a atenção à inovação relativa à prescrição de medicamentos que, gradualmente, passará a ser feita por via eletrónica. Uma das vantagens deste mecanismo consiste no facto de todos os medicamentos serem prescritos com a indicação da DCI da substância ativa. O que oferece maior hipótese de escolha aos utentes, dando origem a uma medicação mais racional e à diminuição de custos com medicamentos.

As receitas médicas passaram a ser eletrónicas, efetuando-se por via manual apenas em caso de falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor confirmada e validada pela Ordem dos Médicos, em casos de prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês. A validade das receitas também depende do tipo de receita, receita médica renovável ou receita médica não renovável (Tabela 4).

Segundo a Portaria nº 137-A/2012, de 11 de Maio [24], que regula as regras de prescrição, a prescrição de medicamentos estupefacientes ou substâncias psicotrópicos não

pode constar na mesma receita onde sejam prescritos outros medicamentos.

Tabela 4: Validade das prescrições médicas

Tipo de Receita	Validade a partir de prescrição
Receita renovável	6 meses
Receita não renovável	30 dias

4.12. Dispensa dos Medicamentos

Um dos papéis mais reconhecidos da farmácia comunitária é a dispensa de medicamentos à população. De modo a que o farmacêutico possa efetuar este ato de dispensa do medicamento, é necessário de antemão realizar a validação da receita médica que lhe é apresentada. Para que esta possa ser considerada válida tem de incluir o respetivo número de receita, o local de prescrição e a identificação do médico prescriptor, o nome e número do utente, a entidade financeira responsável pela comparticipação, a informação completa relativa aos medicamentos a serem dispensados (DCI, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de embalagens que devem ser cedidas), data da prescrição e a validade da receita assim como a assinatura do médico. Caso a receita médica seja manual é obrigatória a aposição de uma vinheta na receita médica referente à identificação do prescriptor.

No entanto, é necessário ter em consideração que associado à dispensa, o farmacêutico tem um papel interventivo de extrema importância no uso do medicamento. Este, para além de esclarecer dúvidas acerca de posologias, vias de administração, interações e contraindicações, deve implementar estratégias que promovam a adesão terapêutica do utente, familiares e/ou cuidadores, realçando a importância desta para o sucesso da mesma.

A fim de promover a adesão terapêutica do utente, deve-se disponibilizar informação oral e escrita, de modo a comunicar-se a informação de modo eficiente deve-se ter em conta vários fatores. A capacidade para ler, deverá ser um dos mais significativos. Para analfabetos, a escrita por palavras deve ser substituída por pictogramas.

Estes pictogramas podem, por exemplo, ser um nascer do sol para saber que é de manhã, e uma lua se for para administrar à noite. Desenhar um prato de comida se for para administrar com comida, ou o mesmo desenho, mas com um «X» por cima de modo a indicar que não pode ser administrado com alimentos.

Outras estratégias que se podem utilizar passam por dividir a medicação em três sacos, sendo um para a manhã, outro para a tarde e outro para a noite; manter a medicação da marca/genérico usual do utente de modo a não confundir o mesmo. Estas estratégias são de maior relevância em caso de se estar a lidar com um idoso, sobretudo de capacidade mental diminuída.

Independentemente da ilustração, ou técnica, que se utilize para promover esta maior adesão terapêutica, deve haver comunicação verbal ao longo do atendimento do que está a desenhar-se, e certificar-se que o utente entende o significado das ilustrações com facilidade.

Outras recomendações podem consistir em escrever com letra legível, de tamanho elevado; no caso de se estar a atender um utente que vai levar medicação para várias pessoas, deve-se separar essa medicação; caso não haja o medicamento «X» do laboratório «Y» que é o usualmente adquirido pelo utente, deve-se escrever na caixa a indicação clínica do medicamento «X» e, caso considere necessário, escrever nessa mesma caixa o nome do laboratório «Y».

O sistema informático é um bom auxílio ao farmacêutico no ato da dispensa propriamente dita, por exemplo, o SIFARMA 2000® em caso de interação grave, lança um alerta, provocando o impedimento de dar continuação à dispensa dos medicamentos a não ser que seja preenchida uma justificação para a prescrição daqueles medicamentos, sendo necessário colocar o nome do médico que os prescreveu.

A dispensa de medicamentos é o «papel chave» do farmacêutico em farmácia comunitária, por isso compete-lhe utilizar todas as suas capacidades para demonstrar o valor da sua formação e a sua necessidade nas comunidades. O farmacêutico deverá não só ter o conhecimento científico necessário, como também saber contextualizar as situações e saber adaptar-se à situação consoante as características do utente, só assim esta classe de agentes de saúde pública pode atingir o seu ápice de valorização.

5. Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes representam uma classe farmacoterapêutica à parte. A capacidade destes de modularem o sistema nervoso central e o perigo de provocarem habituação e dependência física e psíquica é-lhes característico, devido a isto eles são regulados por legislação específica de modo a restringir a sua utilização.

Estes medicamentos encontram-se discriminados em tabelas no DL nº 15/93, de 22 de Janeiro [25]. As substâncias e preparações compreendidas nas tabelas I a II deste DL só são fornecidas ao público mediante apresentação de receita médica especial, enquanto as compreendidas nas tabelas III a IV estão sujeitas a receita médica nos termos da lei geral.

5.1. Regras de aquisição, receção e dispensa

Quanto à aquisição, o procedimento é igual aos demais produtos de saúde.

Aquando da entrada deste grupo de medicamentos na farmácia é verificado se juntamente com a fatura estão presentes as requisições em duplicado para as substâncias contidas nas tabelas I, II e IV.

Relativamente à sua receção, esta é efetuada de igual modo à dos outros produtos, requerendo apenas no final o código de registo de entrada destes medicamentos, e a documentação é depositada numa prateleira específica.

No ato da dispensa propriamente dita, o SIFARMA2000® requer o preenchimento da seguinte informação: nome do médico; dados do doente (nome e morada); e dados do adquirente (nome, idade, morada e número e validade do cartão único/bilhete de identidade).

Após a dispensa ser confirmada é impresso um duplicado do recibo de pagamento, o qual deve ser anexado a uma fotocópia da prescrição, devendo ser guardados por um período de três anos. Quanto à prescrição original, esta é tratada como uma prescrição normal, ou seja, é enviada para faturação.

5.2. Documentos a emitir ao INFARMED

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão sobre escrutínio apertado por parte do INFARMED. Nestes fármacos há uma maior carga burocrática.

A legislação quanto à documentação necessária a enviar ao INFARMED está disponível no Decreto Regulamentar (DR) nº 61/94, de 12 de Outubro [26]. O estudo desta legislação é essencial de modo a que não seja cometida alguma ilegalidade, sendo importante ler pelo menos da Secção V até à Secção VIII.

Os documentos essenciais são as requisições em duplicado; receitas médicas e fotocópia; registo de entrada e de saída; e o mapa do balanço.

Os medicamentos que necessitam de maior documentação a ser enviada para o INFARMED são os da tabela I e tabelas IIB e IIC. Nestes o registo de entrada é realizado trimestralmente, até 15 dias após o término do trimestre. O registo de saídas até ao dia 8 do segundo mês seguinte. O mapa de balanço é realizado anualmente, até o dia 31 de janeiro do ano seguinte. Em caso de receita manual, a cópia da receita deverá ser enviada até dia 8 do mês seguinte.

As receitas eletrónicas são enviadas diretamente para o INFARMED. Quanto às receitas manuais têm que ser enviadas as cópias via e-mail para o INFARMED. Até ao dia 8 de cada mês, é enviado via e-mail as entradas, saídas e balanço de entradas e saídas para o INFARMED.

6. Conferência do Receituário

Este é um procedimento fundamental na gestão de uma farmácia, uma vez que é partir daqui que a farmácia é reembolsada quanto à percentagem comparticipada. Felizmente, a conferência de receituário está nos dias de hoje facilitada, devido à grande maioria das receitas serem eletrónicas.

Assim, ao longo do mês há uma constante conferência do receituário, e, caso seja necessário, procede-se a correções. O sistema informático SIFARMA 2000® atribui a cada receita aviada um número, e insere-a num lote, sendo que estes são constituídos por um conjunto de 30 receitas, numeradas de 1 a 30, todas referentes ao mesmo organismo de comparticipação.

É da responsabilidade da farmácia enviar um conjunto de documentos juntamente com os lotes.

Desses documentos fazem parte o verbete de identificação dos lotes, a relação resumo dos lotes e ainda a fatura mensal de medicamentos (duplicado).

Caso tenham sido corrigidas receitas devolvidas no mês anterior, estas devem integrar

os lotes do presente mês e juntamente com a documentação acima referida deve também ser enviada uma nota de débito com vista à retificação da fatura a corrigir.

Relativamente aos lotes pertencentes ao SNS, estes são enviados para o CCF-ACSS (Centro de Conferência de faturas da Administração Central do Sistema de Saúde) até às 18 horas do dia 10 do mês seguinte ao mês a que respeitam as prestações [27].

No caso de o dia 10 ocorrer em dia não útil, a receção tem como data limite o dia útil seguinte. Para este efeito dever-se-á ter em consideração o feriado municipal da Maia, que ocorre na segunda-feira seguinte ao segundo domingo de julho.

É de notar que a receção apenas é válida se os documentos derem entrada no CCF dentro do prazo, independentemente da data de expedição dos mesmos. Caso a receção da documentação ocorra fora do prazo definido, a conferência da fatura respetiva ocorrerá no ciclo de conferência seguinte.

Apesar de ser efetuada a conferência do receituário, por vezes, algumas receitas são enviadas inadvertidamente com inconformidades; nesse caso estas receitas serão devolvidas com uma descrição do motivo. Os motivos mais frequentes são a falta de assinatura do médico, receitas fora de validade, e exceções não colocadas.

Quando se verifica alguma das situações anteriores, à exceção da prescrição fora de validade, é possível proceder à correção da receita e colocá-la no receituário do mês seguinte.

No entanto, caso o motivo da devolução seja uma troca de medicação ou de dosagem, as respetivas receitas não podem ser devolvidas e acabam por constituir um prejuízo para a farmácia.

Assim, é enviado para o CCF (Norte-maia) o seguinte: receitas (não faturadas eletronicamente); verbetes; relação do resumo de lotes; guia de faturas (substitui a fatura); nota de crédito ou de débito.

As receitas para outros organismos são enviadas para a ANF, incluindo as receitas ou talão de faturação (no caso de receitas eletrónicas); verbetes; relação do resumo de lotes; faturas; notas de crédito ou de débito; mapa comprovativo de entrega de receituário.

As receitas para o CCF são recolhidas na farmácia no dia 5 de cada mês, enquanto as receitas para outros organismos são enviadas até dia 10 de cada mês para a ANF.

7. Indicação Farmacêutica

A farmácia é um local muito procurado pelos cidadãos à procura de resolução para os seus problemas de saúde, os quais por inúmeras vezes se dirigem à farmácia antes de procurarem ajuda médica.

Aqui encontra-se um fluxograma que representa o procedimento ao longo da indicação farmacêutica [28].

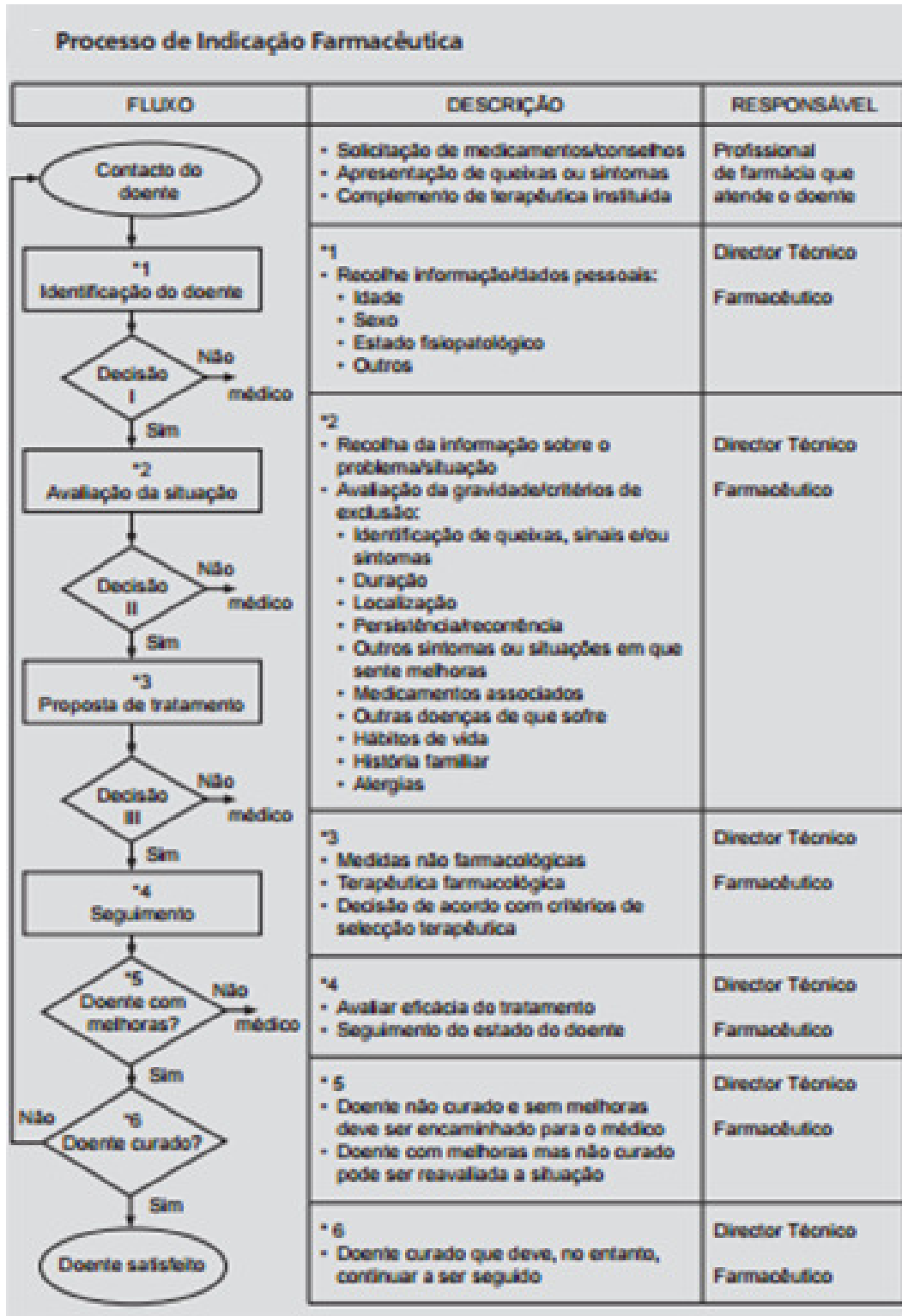


Figura 1: Processo de Indicação Farmacêutica

Adaptado de: Ordem dos Farmacêuticos - Indicação terapêutica (linhas de orientação) [28].

8. Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos são as “maiores armas” que a farmácia e o farmacêutico possuem no seu arsenal, isto porque através deles pode acrescentar-se valor quer ao

estabelecimento quer ao próprio profissional.

Os serviços farmacêuticos podem ser separados em dois grupos, os serviços essenciais e os serviços diferenciados. Considera-se por serviço essencial os serviços que tanto o farmacêutico como o técnico de farmácia podem efetuar, enquanto que por serviço diferenciado considera-se o serviço que possa apenas ser realizado pelo farmacêutico, por exemplo, consultas farmacêuticas [9]. Não esquecendo que para alguns dos serviços diferenciados ter o curso de MICF não é suficiente, tendo que se fazer algumas formações adicionais, um exemplo destes casos é o curso de administração de vacinas.

O tipo de serviços prestados, e o custo dos mesmos, deve estar divulgado na farmácia.

8.1. Serviços essenciais

Nos seguintes pontos serão abordados os serviços que são considerados essenciais e que são comuns para todas as farmácias.

8.1.1. Dispensa de produtos de saúde

Este corresponde ao serviço basilar praticado numa farmácia os aspetos relativos aos mesmos já foram abordados previamente neste relatório.

8.1.2. Promoção do uso correto de dispositivos terapêuticos e de autovigilância

O profissional de farmácia, como responsável máximo dos diversos produtos de saúde, deve garantir a utilização adequado dos mesmos.

Durante o atendimento o farmacêutico deve questionar o utente ao qual se esteja a dispensar um dispositivo terapêutico ou de autovigilância, o farmacêutico deverá questionar o utente se é a primeira vez que vai utilizar ou se é já habitual.

Caso seja a primeira vez, o profissional deverá exemplificar o modo correto de utilização de forma a garantir o uso correto do mesmo. Nas situações em que é usual, deve pedir-se ao utente para exemplificar como utiliza o dispositivo.

Caso o dispositivo não seja dispensado diretamente ao indivíduo que o vai utilizar, deve-se certificar que a pessoa, que o veio adquirir à farmácia sabe a necessidade do uso correto do mesmo e que ela consiga explicar ao destinatário do mesmo. Caso o farmacêutico considere necessário, deve informar por escrito qual o método correto de utilização.

Em qualquer caso, o farmacêutico deve mostrar-se disponível, informando ao utente que este pode dirigir-se à farmácia se tiver alguma dúvida.

8.1.3. Campanhas de educação para a saúde

A influência das farmácias no conhecimento de temas relacionados com a saúde por parte das comunidades em que elas se inserem é notória, e creio que é um campo onde as farmácias podem ainda ir mais longe.

As farmácias podem realizar estas campanhas através da vinda de profissionais de

outras instituições para abordar temas relacionados com saúde. Por exemplo, na Farmácia Miranda, durante o estágio, estiveram presentes profissionais que abordaram temas relacionados com nutrição e com os problemas da pele.

Outro modo de promoção do conhecimento sobre a saúde é através de folhetos informativos e revistas de saúde, artigos que estiveram presentes no meu estágio.

Ainda um outro modo pode ser através de palestras. Em alguns tipos de palestras talvez seja preferível ter em atenção o grupo etário, enquanto em outros casos pode ser preferível dirigirem-se à comunidade em geral.

Algumas das palestras possíveis são: abordar o tema de piolhos em jardins-de-infância e para alunos do 1º ciclo de estudos; abordar o uso de preservativos em indivíduos que estejam entre o 2º ciclo escolar e o secundário; e abordar o tema de vacinação com adultos.

Estas campanhas ajudam a promover a saúde da comunidade, valorizam os profissionais de farmácia e aumentam o reconhecimento da farmácia, ou seja, todos ganham.

8.1.4. VALORMED

A VALORMED [29], criada em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Originou-se da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias em face da sua consciencialização para a especificidade do medicamento enquanto resíduo.

A VALORMED disponibiliza aos cidadãos, através dos contentores que se encontram instalados nas farmácias, um sistema cómodo e seguro para se libertarem das embalagens vazias e medicamentos fora de uso.

Assim que estejam cheios, os contentores de recolha são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos. Estes contentores são depois transportados para um Centro de Triagem.

No Centro de Triagem os resíduos são separados e classificados para, finalmente, serem entregues a gestores de resíduos autorizados responsáveis pelo seu tratamento:

- Reciclagem (papel, plástico, vidro, compósitas).
- Incineração segura com valorização energética dos restantes resíduos.

As taxas de recolha destes resíduos têm vindo a aumentar de ano para ano. Tal fica a dever-se às diversas campanhas de informação e sensibilização que a VALORMED tem desenvolvido junto dos cidadãos, com a participação ativa e empenhada das farmácias, os quais, cada vez mais sensibilizados e alertados para a necessidade de preservação e conservação do ambiente, as utilizam como local de entrega e deposição destes resíduos.

8.1.5. Check-up Saúde

Os serviços de Check-up Saúde, serviços de testes rápidos, são uma excelente ferramenta para a farmácia se distanciar de ser apenas um local de dispensa de medicamentos.

Os parâmetros bioquímicos e fisiológicos (Tabela 5) são avaliados no Gabinete de Apoio Personalizado, este foi um dos primeiros serviços que pude desempenhar na farmácia, e foi dos

que mais gostei de realizar.

Tabela 5: Parâmetros avaliados na Farmácia Miranda

Parâmetros Bioquímicos	Parâmetros Antropométricos	Parâmetros Fisiológicos
Glicemia capilar	Peso	Pressão arterial
Colesterol total	Altura	Frequência cardíaca
Triglicerídeos	Índice de massa corporal	
Ácido úrico		
B-hCG		

A avaliação dos parâmetros pode ser dividida em três fases: pré-analítica; analítica e pós-analítica.

Pré-analítica

O profissional de saúde deve certificar-se que se reúnem todas as condições necessárias para se efetuar a execução do teste, certificando-se que possui o material necessário.

Ainda neste passo, deve saber qual o motivo que levou o utente a realizar o teste.

Analítica

Este passo corresponde à execução da medição.

No caso dos parâmetros bioquímicos, à exceção da gonadotrofina coriônica humana (Hcg), a sequência nesta fase é a seguinte 1º - colocar as luvas; 2º - colocar a lanceta no lancetador; 3º - aplicar, no utente, álcool na lateral superior de um dedo; 4º - pressionar o dedo do doente e disparar o lancetador, 5º - com a tira adequada, colher sangue suficiente; 6º - colocar a tira no medidor; 7º - colocar algodão com álcool no local perfurado, e pedir ao utente que segure ao longo de trinta segundos; 8º - colocar os diversos materiais nos locais apropriados.

Nota: no caso de se efetuar a medição de vários parâmetros bioquímicos, preparar as várias tiras, de modo a que com uma única perfuração do dedo se consiga extrair de imediato o sangue para a análise dos diferentes parâmetros.

Pós analítica

Neste passo é que são referidos os resultados obtidos assim como os valores de referência.

O modo como se diz qual o resultado da medição deve ser feito de modo sereno, de modo a não provocar medo no utente. No entanto, caso o valor se encontre bastante longe dos limites normais de referência, ou se continuamente o utente possuir valores fora do limite (mesmo que não seja muito distante) deve-se certificar que o utente entende que pode ter alguma disfunção, ou que tenha que alterar a medicação, e que por isso deverá marcar uma consulta com o seu médico de família e, possivelmente, fazer novos testes de rastreio e/ou diagnóstico.

A Farmácia Miranda possui um livrete onde se pode ir registando os vários valores obtidos, de modo a que seja fácil observar o histórico do utente e observar se tem ocorrido uma melhoria ou estabilização ou agravamento do parâmetro a ser avaliado, ao longo do tempo. Este livrete pode ser de elevado interesse para o médico de família do utente.

Por fim, caso o parâmetro medido tenha um valor diferente do recomendado, o profissional de saúde deve aconselhar algumas medidas não farmacológicas. Esta é também a oportunidade ideal para tentar dispensar algum produto natural. Por exemplo, caso o colesterol esteja demasiado elevado, pode-se aconselhar o uso de BioActivo Arroz Vermelho®.

8.1.5.1. Check-up Saúde: Conhecimentos base

O profissional de saúde que atua neste serviço deve apresentar conhecimentos científicos apropriados, devendo não só saber como realizar este tipo de teste rápido, como também saber como ajudar no diagnóstico da patologia e no tratamento da mesma, quer a nível farmacológico quer a nível não farmacológico.

Como fonte de informação, os profissionais de saúde podem utilizar diversas normas da Direção Geral de Saúde.

Como exemplo, utiliza-se neste relatório a medição de pressão arterial (PA) e de frequência cardíaca.

Conhecer o parâmetro a ser medido

A importância da hipertensão arterial deve-se à sua repercussão na população, associada à sua prevalência elevada, gravidade (o fator de risco modificável com maior impacto no acidente vascular cerebral e na mortalidade das doenças não transmissíveis), dificuldade de controlo e pelos custos económicos elevados (diretos e indiretos).

Para o diagnóstico de hipertensão arterial, é necessário que a pressão arterial se mantenha elevada nas medições realizadas em, pelo menos, duas consultas diferentes, com um intervalo mínimo entre elas de uma semana.

Como regra, o intervalo entre consultas poderá ser tanto maior quanto mais próximos da normalidade estejam os valores de PA.

De seguida encontra-se a Tabela 6, a qual descreve os intervalos de pressão arterial sistólica (PAS) e de pressão arterial diastólica (PAD) e suas respetivas categorias e graus de hipertensão arterial (HTA).

Tabela 6: Intervalos de pressão arterial sistólica e diastólica

Valores de PA	Categoria
PAS < 120; PAD < 80	Ótima
PAS 120-129; PAD 80-84	Normal
PAS 130-139; PAD 85-89	Normal - Alta
PAS 140-159; PAD 90-99	HTA grau 1
PAS 160-179; PAD 100-109	HTA grau 2
PAS ≥ 180; PAD ≥ 100	HTA grau 3
PAS ≥ 140; PAD < 90	Hipertensão Sistólica Isolada

Nota: Hipertensão sistólica isolada classifica-se também em graus de 1 a 3, segundo os seus valores de PAS e com escalões idênticos aos da HTA.

Medição do parâmetro

A medição da PA deve obedecer às seguintes premissas: ser efetuada em ambiente acolhedor; realizada sem pressa; com o doente sentado e relaxado, pelo menos, durante 5 minutos; com a bexiga vazia; não ter fumado nem ingerido estimulantes (café por exemplo) na hora anterior; com o membro superior desnudado; usando braçadeira de tamanho adequado; sem relógio no pulso; sem falar; e medição sistemática no membro superior em que foram detetados valores mais elevados da PA na primeira consulta.

Nota: Circunstâncias especiais, como a ausência congénita ou pós-traumática dos membros superiores, conduzem à medição da PA noutros locais e, conseqüentemente, a utilização de outras premissas.

Em cada consulta deve medir-se a PA, pelo menos duas vezes, com um intervalo mínimo entre elas de um a dois minutos, sendo documentado no processo clínico o valor mais baixo registado de PAS e de PAD. Devendo ser efetuada uma terceira medição se houver uma grande discrepância entre os dois valores iniciais medidos.

No livrete, que a Farmácia Miranda possui, a ser entregue ao utente deve ser registada a data, o valor da PA, tal como a frequência cardíaca registada, observações especiais como se o utente estava em *stress*, febre ou agitação, e o braço em que foi medido.

Tratamento

O objetivo da terapêutica anti-hipertensora em sentido estrito é, a curto prazo, a redução e controlo da PA para valores inferiores a 140/90 mmHg, desde que sejam tolerados e não estejam contraindicados.

As intervenções sobre o estilo de vida do doente devem ser sistematicamente integradas no tratamento da HTA. As principais intervenções no estilo de vida são a adoção de uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras (totais e saturadas); prática regular e continuada de exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana; controlo e manutenção de peso normal, isto é, índice massa corporal igual ou superior a 18,5 mas inferior a 25, e perímetro da cintura inferior a 94 cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher; restrição do consumo excessivo de álcool (máximo 2 bebidas/dia); diminuição do consumo de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia); e cessação do consumo de tabaco.

Em termos farmacológicos, o profissional que efetua estas medições deve saber quais as normas, no entanto não serão descritas no presente relatório visto que a medicação tem que ser prescrita pelo médico. No entanto, deve conhecer alguns suplementos que poderá recomendar ao utente [30,31].

8.2. Serviços diferenciados

Nos seguintes pontos serão abordados dois serviços que são considerados diferenciados, primeiramente será abordado um que a Farmácia Miranda não apresenta, pelo menos durante o meu estágio, e de seguida descreve-se um serviço diferenciado presente na farmácia.

8.2.1. Acompanhamento farmacoterapêutico

O acompanhamento farmacoterapêutico deverá ser a área em que os farmacêuticos melhor podem empregar todo o conhecimento que adquiriram ao longo do seu percurso académico, e uma área que deve ser acarinhada por muitos farmacêuticos devido à constante necessidade de aprendizagem para se poder efetuar com sucesso o processo de acompanhamento farmacoterapêutico.

De forma a reduzir problemas relacionados com a medicação e a complementar a dispensa de medicamentos, surgiu nas farmácias um serviço designado de acompanhamento farmacoterapêutico. Esta constitui uma intervenção importante do farmacêutico e possibilita a melhoria da qualidade de vida dos utentes, uma vez que evita interações medicamentosas e terapêuticas inadequadas.

Os cidadãos que poderão mais beneficiar deste tipo de serviços são os doentes polimedicados. Considera-se polimedicação em termos quantitativos, o uso de 5 ou mais fármacos simultaneamente, ou qualitativamente, através do uso de mais medicamentos do que os indicados. Por isso, a população que mais beneficiará com este serviço são os doentes idosos.

O acompanhamento farmacoterapêutico deve ser realizado tendo como suporte algum método comprovado, como por exemplo o método de DÁDER, e poderão ser utilizadas ferramentas como os critérios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*)/START (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*) e os critérios de Beers.

Este serviço não está presente na Farmácia Miranda.

8.2.2. Administração de Injetáveis e Vacinas não incluídas no Plano Nacional

A administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação é um dos serviços de promoção da saúde que podem ser prestados nas farmácias.

Com vista a garantir que esta atividade se processa com todas as condições necessárias à segurança dos utentes e dos farmacêuticos, é necessário que sejam cumpridos os requisitos constantes da Deliberação nº 139/CD/2010, de 21 de Outubro e da Deliberação nº 145/CD/2010, de 4 de Novembro [32,33].

Através da Deliberação nº 139/CD/2010, de 21 de Outubro foram estabelecidas as condições em que se pode proceder à administração de vacinas nas farmácias comunitárias, o pessoal; instalações; materiais; e registos [32]. Dado terem, todavia, sido suscitadas dúvidas foi redigida a Deliberação nº 145/CD/2010, de 2 de Novembro [33].

Um dos pontos-chave nestas deliberações é o facto de este serviço só poder ser realizado por farmacêuticos com formação específica aprovada pela Ordem dos Farmacêuticos

ou por enfermeiros específica e exclusivamente contratados para esse efeito.

Na Farmácia Miranda, este serviço é realizado quer pela DT quer pela farmacêutica substituta.

9. Análise SWOT

Chegando agora ao fim do presente relatório, parece-me relevante abordar os diversos parâmetros quer positivos quer negativos inerentes quer ao meu estágio na farmácia comunitária quer também ao panorama geral desta profissão.

9.1. Fatores Internos

Estes são divididos em dois grupos, em pontos fortes (*strengths*) e em pontos fracos (*weaknesses*).

9.1.1. Pontos Fortes

Reconhecimento da farmácia e DT: Antes e durante o estágio na Farmácia Miranda os meus amigos que vivem na cidade de Penafiel falaram-me todos da boa qualidade dos serviços desta farmácia. O facto de a Farmácia Miranda ser centenária e de a DT, Dr.^a Carmina Borges, ser empenhada em prestar bons serviços combinado com a simpatia de toda a equipa, faz com que haja uma boa imagem da farmácia para toda a comunidade.

Medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos: a medição destes parâmetros, tal como referido anteriormente no presente relatório, foi importante para estabelecer relação de confiança com os utentes, e para colocar em prática as aulas de *skills* da faculdade. Estas medições foram uma experiência ótima, as quais realizei com elevada frequência.

Indicação ao utente: sem dúvida que a grande força de se efetuar um estágio curricular, é a possibilidade de finalmente colocar em ação os seus conhecimentos e aprender como colocá-los na prática, os casos mais frequentes de pedido de aconselhamento eram os de tosse. Nestes casos foi necessário determinar o tipo de tosse, se seca ou produtiva, a duração da mesma, se estava atualmente a fazer alguma medicação ou não, e antes de se aconselhar algum medicamento era questionado se a pessoa para o qual se destina o medicamento é diabético, visto que grande parte dos medicamentos apresenta açúcar na sua formulação. A maioria sofria de tosse produtiva, sendo recomendados fármacos mucolíticos que fluidificam a expetoração auxiliando na sua eliminação como ambroxol ou bromexina ou a acetilcisteína. No caso dos diabéticos, era por norma dispensado o Bisolvon® Linctus, a maioria destes medicamentos podem ser administrados até 3 vezes por dia e a dose é dependente das características do doente (peso e/ou idade).

É importante ainda aconselhar a beber bastante água e advertir o utente de que poderá ocorrer um aumento de tosse, sobretudo nos primeiros dias, e que isso deve-se ao aumento da eliminação da expetoração.

Um outro caso, ainda relacionado com a comorbilidade de diabetes, foi ter sido

recomendado o MAGNORALL® a um utente que usualmente adquiria MAGNESONA® (medicamento com sacarose na sua composição).

Explicação verbal e escrita da posologia: neste estágio aprendi como explicar devidamente a posologia aos utentes, sobretudo aos idosos, ações tais como: aplicar pictogramas em pessoas analfabetas; sempre que possível, dispensar os medicamentos dos laboratórios usuais do utente, de modo a que o mesmo não se engane; entre outras.

Documentação: um dos pontos fortes deste estágio foi aprender qual a documentação necessária para se cumprir as regras impostas às farmácias comunitárias.

Sistema Informático: além da parte de documentação necessária, creio que um dos pontos de maior aprendizagem durante o estágio em farmácia comunitária é a possibilidade de trabalhar com o sistema informático, neste caso o SIFARMA 2000®, e saber como anular vendas, criar vendas suspensas, trabalhar com a gestão de *stocks*, imprimir faturas, entre outros.

Localização: a Farmácia Miranda localiza-se no centro da cidade.

Visita de delegados de laboratórios: a visita de delegados comerciais de laboratórios pode trazer vantagens significativas às farmácias, podendo-se adquirir produtos por preços mais reduzidos. Assim, caso seja adquirido um número significativo de artigos do mesmo laboratório, os elementos da farmácia devem dar preferência a dispensar estes produtos, mas sem nunca impingir nada ao utente.

Visita para promoção de produtos: ao longo do estágio, alguns profissionais de alguns laboratórios vieram à Farmácia Miranda para promover os produtos dos seus laboratórios. Estas visitas eram calendarizadas com a DT, e os vários funcionários da farmácia vão questionando os utentes sobre se querem vir a essa consulta. Estas visitas são muito importantes para divulgar soluções para diversos problemas de saúde dos utentes, neste caso, problemas de pele e a nível alimentar.

Cooperação no trabalho: todos os funcionários da Farmácia Miranda apresentam um excelente espírito de equipa, o que resulta numa dinâmica poderosa. Isto é visível não só no atendimento como em todas as tarefas realizadas, toda a gente contribui para que tudo seja feito de modo correto e célere.

Horários com alto atendimento: sobretudo na parte da manhã, no início do mês, e entre dia 10 e dia 15, com acentuação em dias de feira, vêm muitos utentes à farmácia, o que foi importante para eu começar a ganhar ritmo no atendimento, e que também é importante para a sustentabilidade da farmácia.

9.1.2. Pontos Fracos

Medicamentos manipulados: estes não são realizados na Farmácia Miranda, os pedidos são comunicados a uma outra farmácia.

Margens de lucro: as farmácias incluídas em grupos de farmácias, por exemplo, do GRUPO HOLON, apresentam vantagens económicas que a Farmácia Miranda não apresenta.

Poucos protocolos internos de procedimentos: o único protocolo descrito no funcionamento da farmácia é o de receção de encomendas, a meu ver poderia haver mais

protocolos. Poderiam ser elaborados protocolos escritos para: aconselhamento farmacêutico - melhorar a padronização na dispensa de MNSRM, de modo a que a dispensa para a mesma situação seja similar, independentemente do operador que a realize; prazos de validade - definição da data a ser efetuada e determinar quais retirar além dos que já passaram o prazo de validade.

Dificuldade de mostrar autoridade: uma das minhas fraquezas, que ainda antes de iniciar o estágio já reconhecia, é a interação com o utente. Apesar de um modo geral, ter melhorado imenso ao longo do estágio, no fim ainda me faltava capacidade de mostrar autoridade, ou seja, faltava-me capacidade de conseguir mostrar confiança nas minhas próprias palavras. Por outro lado, posteriormente fiquei feliz pois quando iniciei o estágio em ambulatório de farmácia hospitalar, uma das doutoras disse-me que “ (...) todos os estagiários deveriam passar primeiro por comunitária antes de iniciarem ambulatório de hospitalar para estarem prontos a lidar com os utentes”, tendo só aí tomado consciência que já tinha ultrapassado esta dificuldade, uma vez que já não sinto qualquer tipo de nervosismo no atendimento, e de que finalmente consigo ser agente de autoridade na medicação.

Horários com baixo atendimento: sobretudo nas tardes de dia 20 até ao fim do mês, e nos dias de serviço de segunda a quinta-feira, recebem-se poucos utentes na farmácia.

9.2. Fatores Externos

Os fatores externos são as oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*), os quais serão abordados de seguida.

9.2.1. Oportunidades

Conhecimento Multidisciplinar/Novos serviços: o MICF fornece as ferramentas base necessárias para várias atividades que o farmacêutico pode vir a desempenhar, este conhecimento multidisciplinar é essencial para abrir horizontes aos farmacêuticos, podendo reinventar a farmácia comunitária através da criação de novos serviços farmacêuticos.

Há uma crise instalada nas farmácias comunitárias, e a sobrevivência das mesmas está dependente da sua adaptação à nova realidade, conseguindo pensar “fora da caixa” e criando novos serviços bem como capacidade de seguir as novas tendências.

Formações e Diferenciação: o MICF, além de apostar na sua multidisciplinaridade, deve apostar em serviços específicos a desempenhar na atividade profissional dos mesmos. Por exemplo, as *skills* são importantes para as atividades desempenhadas no Gabinete de Apoio Personalizado.

Além disso, os farmacêuticos devem continuar a apostar na sua formação mesmo após o fim do seu mestrado, frequentando formações, de modo a aprofundarem os seus conhecimentos e a poderem exercer mais funções e mais diferenciadas.

Palestras/Marketing: o conhecimento adquirido pelos farmacêuticos pode ser utilizado para serem feitas palestras à comunidade onde os mesmos se inserem. Esta atividade leva a um aumento significativo da: 1º - saúde da comunidade; 2º - reconhecimento do farmacêutico; 3º - reconhecimento da farmácia comunitária. Estas palestras podem funcionar assim como

promoção de saúde e como *marketing*.

Outro tipo de *marketing* que pode vir a ser aplicado é o de criação de páginas nas redes sociais, e de *site* na internet, de modo a promover a farmácia.

9.2.2. Ameaças

Excessiva concorrência (farmacêutico): a quantidade de farmacêuticos continuamente a serem formados é demasiado alta, e está na hora da Ordem dos farmacêuticos e o Governo fazerem algo quanto a isto. Este número excessivo, conduz não só ao desemprego como também à diminuição do valor dos salários, o que conduz a baixos níveis motivacionais dos mesmos e a uma menor dignificação por esta profissão.

Excessiva concorrência (farmácias): há uma grande quantidade de farmácias por número de habitantes em Portugal; além disso, há a concorrência de parafarmácias e de outros locais de venda de MNSRM como até em hipermercados. Esta concorrência além de retirar uma percentagem significativa dos lucros das farmácias, também fornece uma imagem pejorativa do farmacêutico como sendo “apenas um vendedor” e que qualquer um pode tomar o seu lugar. Assim perdem-se lucros e aconselhamento farmacêutico, ou seja, perdemos todos nós!

Dermocosmética: existem múltiplos cremes, e é difícil de se determinar qual o melhor para cada tipo de pele. No entanto, ao contrário da maioria dos formandos em MCF da FCS-UBI eu não acredito que deveria ser criada uma cadeira obrigatória para estes produtos. Poderia ser criada uma cadeira opcional, no entanto, a meu ver, as cadeiras opcionais já existentes são de maior relevância que Dermocosmética, por isso recomendaria a integração desta área numa cadeira já existente.

Crise económica: a crise chegou, e parece ter chegado para ficar. Alguns dos utentes encontram-se com rendimentos tão baixos que nem podem adquirir toda a medicação necessária o que conduz a uma diminuição de consumo de produtos da farmácia comunitária. Além disso, a crise funciona como desculpa perfeita para oferecer trabalho precário aos farmacêuticos, que tantos anos tiveram que estudar para acabar o curso, um curso que de facilidades tem pouco. Ainda a acrescentar, devido ao medo da insolvência que algumas farmácias têm, começaram-se a fazer práticas em algumas farmácias que em nada dignificam a profissão de farmacêutico, como ilegalidades na dispensa de medicamentos e de impingir ao utente a compra de certos produtos para a farmácia tirar o maior lucro possível. Alguns farmacêuticos vivem assim sob constante pressão, pressão essa que não serve para melhorar os seus serviços, pelo contrário, prejudicam a qualidade e apenas servem para melhorar os lucros da farmácia.

Redução da população: a contínua redução da população portuguesa, quer devido a emigração quer devido a uma redução da taxa de natalidade, não abona nada em favor das farmácias comunitárias, e dos farmacêuticos em geral. A diminuição da população em geral fará com que menos medicamentos sejam dispensados, e o aumento de percentagem de pessoas idosas fará com que o governo continue a reduzir as margens de lucro nos MSRM.

10. Conclusão

A felicidade de finalmente poder colocar em prática os conhecimentos já adquiridos ao longo do MICF foi tremenda, e ainda tive a oportunidade de aprender outras técnicas essenciais para o trabalho na farmácia comunitária como, por exemplo, o manuseamento do SIFARMA 2000® e saber qual a documentação necessária a enviar ao INFARMED.

A necessidade de se efetuar o relatório é também muito importante, pois assim os formandos podem rever quais as regras que têm que respeitar para cada serviço, e como atuar.

Além disso, com a análise SWOT consegui analisar problemas atuais e futuros da farmácia comunitária em geral, e o que pode ser feito para superar as dificuldades presentes e futuras além de ainda me conseguir valorizar como futuro farmacêutico.

O mito de que a diminuição da taxa de natalidade, e com isso, o aumento da percentagem de idosos é bom para a farmácia comunitária precisa de ser desmitificado. Ora vejamos, há 2 países cujas populações têm igual poder de compra, igual esperança média de vida e igual número de farmácias, o País A tem 1 milhão de idosos num total de 6 milhões de pessoas, o País B tem 1 milhão de idosos num total de 8 milhões de pessoas. Tendo por base estes dados, ninguém vai afirmar que no País A as farmácias têm maior rendimento financeiro. Além disso, se excluirmos fenómenos de migração e catástrofes, é fácil de prever que o País B terá maior número de idosos no futuro que o País A. Onde eu quero chegar com isto é que Portugal no futuro começará a ter menos idosos, ou seja, menor dispensa de produtos de saúde.

Para piorar a situação, a alta percentagem de pessoas idosas em termos de população total, provavelmente fará com que o governo reduza ainda mais as margens de lucro de vários medicamentos.

Com o deteriorar desta situação, está apenas nas mãos dos farmacêuticos saber lidar com ela, criando modos de rentabilizar a dispensa dos seus produtos, impulsionar o seu marketing, apesar da cruz verde ser por si própria já um bom símbolo de marketing as farmácias têm de ir mais longe e criar/desenvolver outros serviços farmacêuticos como de acompanhamento farmacêutico.

A farmácia é já um local de saúde, e não apenas um local de dispensa de medicamentos prescritos pelo médico. No entanto, a necessidade de ir mais longe é evidente. Caso contrário, será uma questão de tempo para bastantes farmácias fecharem portas, ocorrendo assim um aumento do número de habitantes por farmácia que faça o sector equilibrar-se. Esta não é uma solução muito desejável, pois significaria menos farmacêuticos empregados, e maiores distâncias percorridas pelos utentes para obterem a medicação e outros produtos de saúde dos quais tanto necessitam.

Tendo dito isto, posso afirmar que estágio curricular em farmácia comunitária em conjunto com o relatório foi essencial para a minha formação, de modo a estar apto para o mercado de trabalho.

11. Bibliografia

[1] Portaria nº 1429/2007, de 2 de Novembro - Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3_Port_1429_2007.pdf (acedido em 11 de maio de 2017)

[2] Lei nº 22/2012, de 30 de Maio - Aprova o regime jurídico da reorganização administrativa territorial autárquica. Disponível em:

http://www.cne.pt/sites/default/files/dl/lei_22_2012_regime-reorganizacao-administrativa-autarquica.pdf (acedido em 11 de maio de 2017)

[3] Censos 2011. Disponível em:

http://censos.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=156643035&att_display=n&att_download=y (acedido em 11 de maio de 2017)

[4] Pesquisa de farmácias no INFARMED. Disponível em:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/pesquisa-de-farmacias> (acedido em 11 de maio de 2017)

[5] União de freguesias com Penafiel. Disponível em:

http://www.cne.pt/sites/default/files/dl/lei_11_a_2013_reorganizacao-administrativa-freguesias.pdf (acedido em 11 de maio de 2017)

[6] PORDATA - Base de Dados sobre Portugal Contemporâneo. Disponível em:

<http://www.pordata.pt/Municipios/Farmacias+e+postos+farmaceuticos+móveis-252> (acedido em 11 de maio de 2017)

[7] INFARMED: DL nº 53/2007, de 8 de Março - Regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/029-B_DL_53_2007_2ALT.pdf (acedido em 07 de março de 2017)

[8] INFARMED: DL nº 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720 (acedido em 07 de março de 2017)

[9] Ordem dos Farmacêuticos: Manual Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Disponível em:

http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf (acedido em 12 de março de 2017)

[10] INFARMED: Deliberação nº 1502/2014, de 3 de Julho - (DR, 2.a série, nº 145, de 30 de Julho de 2014) - Regulamentação das áreas mínimas das farmácias, de acordo com nº 4 e 5 do artigo 29.º e do artigo 57.º-A do DL nº 307/2007, de 31 de Agosto, na sua redação atual. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf (acedido em 12 de março de 2017)

[11] **INFARMED: Portaria nº 1429/2007, de 2 de Novembro - Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias.** Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3_Port_1429_2007.pdf (acedido em 12 de março de 2017)

[12] **ACSS: Orientações para o armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos.** Disponível em:

<http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/07/Orientacoes-para-o-armazenamento-no-ambito-da-RNCCI.pdf> (acedido em 12 de março de 2017)

[13] **INFARMED: Deliberação nº 1500/2004, 7 de Dezembro (DR, 2.ª série, nº 303, de 29 de Dezembro de 2004) - Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.** Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3_Port_1429_2007.pdf (acedido em 12 de março de 2017)

[14] **Marina Ferreira Macedo - Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.** Disponível em:

<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1129/1/Dissertacao%20Final%20-%202012.pdf> (acedido em 21 de maio de 2017)

[15] **Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos, Ordem dos Farmacêuticos.** Disponível em:

http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1842.pdf (acedido em 17 de março de 2017)

[16] **DL nº 176/2006, de 30 de Agosto - Regime Jurídico dos Medicamentos de Uso Humano (versão atualizada).** Disponível em:

<http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2016/02/DL-176-2006.pdf> (acedido em 12 de março de 2017)

[17] **DL nº 148/2008 - Direção-Geral de Alimentação e Veterinária.** Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/454810/details/maximized?jp=true/en/en> (acedido em 12 de março de 2017)

[18] **INFARMED: DL nº 189/2008, de 24 de Setembro (atualizado) - Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal.** Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5Alt-A.pdf (acedido em 12 de março de 2017)

[19] **DL nº 227/99, de 22 de Junho - Segurança Alimentar.** Disponível em: http://www.segurancalimentar.com/leg_desc1.php?id=437 (acedido em 12 de março de 2017)

[20] **DL nº 145/2009, de 17 de Junho - Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva nº 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro.** Disponível em:

https://www.aprefar.pt/pdf/DL_145_2009_2ALT.pdf (acedido em 13 de março de 2017)

- [21] **INFARMED: Dispositivos Médicos - perguntas frequentes.** Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/dm> (acedido em 13 de março de 2017)
- [22] **Portaria nº 594/2004, de 02 de Junho - boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia.** Disponível em:
http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a (acedido em 13 de março de 2017)
- [23] **INFARMED: Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho - Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.** Disponível em:
http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d (acedido em 14 de março de 2017)
- [24] **Regras de Prescrição de Medicamentos.** Disponível em:
http://sanchoeassociados.com/DireitoMedicina/Omlegissum/legislacao2012/Maio/Port_137_A_2012.pdf (acedido em 14 de março de 2017)
- [25] **DL nº 15/93, de 22 de Janeiro - Revê a legislação de combate à droga.** Disponível em:
http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=181&tabela=leis (acedido em 14 de março de 2017)
- [26] **INFARMED: DR nº 61/94, de 12 de Outubro, que regulamenta o DL nº 15/93, de 22 de Janeiro.** Disponível em:
http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/070-DR_61_94_2ALT.pdf/0e226603-d1b1-4fc1-a14e-028273e91fe8 (acedido em 15 de março de 2017)
- [27] **ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. - CCF.** Disponível em:
https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual_de_Relacionamento_de_MCDT_v1.13.pdf (acedido em 15 de maio de 2017)
- [28] **ofporto - Indicação Farmacêutica.** Disponível em:
http://ofporto.org/upload/documentos/354791-Ind_Farmaceutica.pdf (acedido em 22 de março de 2017)
- [29] **VALORMED.** Disponível em:
<http://valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18> (acedido em 17 de março de 2017)
- [30] **Norma nº 020/2011 - Hipertensão Arterial: definição e classificação.** Disponível em:
<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018827.pdf> (acedido em 17 de março de 2017)
- [31] **Norma nº026/2011- Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial**
<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018830.pdf> (acedido em 17 de março de 2017)
- [32] **INFARMED: Deliberação nº 139/CD/2010, de 21 de Outubro.** Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a (acedido em 17 de março de 2017)

[33] INFARMED: Deliberação nº 145/CD/2010, de 4 de Novembro. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56 (acedido em 17 de março de 2017)

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O estágio em farmácia hospitalar surge no âmbito do Plano Curricular do MIF da FCS-UBI.

O presente relatório de estágio tem como origem o estágio em farmácia hospitalar, realizado nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), entre os dias 10 de abril e 2 de junho, no qual tive o prazer de ser orientado pela Dr.^a Sandra Queimado.

Este relatório consiste na abordagem do que é a farmácia hospitalar, e qual o papel a desempenhar pelos farmacêuticos nesta área de atividade, tendo como base um estágio curricular. Estágio esse que se mostrou vital para a compreensão não só na parte teórica como na prática da função a desempenhar por um farmacêutico hospitalar.

A atividade farmacêutica na farmácia hospitalar é uma das funções em que o farmacêutico apresenta um papel preponderante como agente de saúde através do controlo do circuito do medicamento, esta é a grande vantagem em comparação com a farmácia comunitária. Na farmácia hospitalar o trabalho para influenciar decisões por parte do médico nas prescrições médicas está mais facilitado, podendo os farmacêuticos deixar aqui a sua marca.

Neste relatório encontra-se uma abordagem sucinta de cada área dos serviços farmacêuticos da ULSCB, e posteriormente encontra-se redigida uma análise SWOT, onde se pretende descrever as forças (*Strengths*), fraquezas (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*), as quais serão descritas para um modo geral, para a função de farmacêutico hospitalar, e de um modo particular para mim.

Assim sendo, neste relatório pretende-se abordar as diversas atividades desenvolvidas durante este estágio na função de farmacêutico hospitalar e preparar-me para o mercado de trabalho.

2. Contextualização

De modo a fornecer contexto a este relatório, nesta fase inicial é apresentada uma nota introdutória sobre o que é a ULSCB e a organização dos serviços farmacêuticos nesta unidade local de saúde.

2.1. ULSCB

O estágio foi efetuado no Hospital Amato Lusitano (HAL) em Castelo Branco, o qual abrange as áreas geográficas dos Concelhos de Castelo Branco, Idanha-a-Nova, Penamacor e

Vila Velha de Ródão. Correspondendo a uma área geográfica total de 2 401 540 Km² e uma população de 88 890 habitantes [1].

Este hospital em 2010 apresentava 298 camas distribuídas pelas principais especialidades [2].

2.2. Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos são um serviço clínico regulamentado pelo DL n.º 44204/1962, de 2 de Fevereiro, este regulamento geral da farmácia hospitalar é um tanto limitado, até porque considera apenas os serviços pertencentes ou ligados ao Ministério da Saúde e os assuntos da competência deste Ministério [3]. No entanto, no *site* do INFARMED em Legislação farmacêutica compilada, dentro de TÍTULO II - Enquadramento geral da atividade farmacêutica, e Capítulo V - Farmácia hospitalar, pode ser encontrada documentação extensa [4].

Este serviço clínico tem como objetivo o controlo do medicamento no hospital, que se inicia na avaliação, seleção e aquisição do medicamento e que termina com a sua saída (administração/dispensa/devolução/auto de destruição).

Estes serviços têm como função assegurar a distribuição de medicamentos, garantindo a segurança, eficácia e qualidade em todo o seu circuito. Funções diversas que conseguem justificar a multidisciplinaridade do MICF.

Os diversos serviços desempenhados apresentam procedimentos internos, de modo a que estejam padronizados e que respeitem as regras governamentais e institucionais.

Por fim, acrescenta-se que os serviços farmacêuticos da ULSCB se regem pelo manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.

3. Organização da Farmácia Hospitalar

Neste ponto 3 do presente relatório encontra-se descrita a organização na farmácia hospitalar do HAL, encontrando-se de forma sucinta a descrição dos recursos humanos.

3.1. Estruturas Físicas

A farmácia hospitalar possui vários compartimentos, aqui são abordados aqueles em que tive a oportunidade de frequentar.

Passo então a enumerar os locais por onde passei: zona de descarga; armazém geral; área de distribuição; sala de reembalamento; sala de ambulatório; sala de farmacêuticas; copa; instalações sanitárias; sala de inflamáveis; sala de manipulados; sala de preparação de citostáticos; gabinete da diretora de serviço; biblioteca e sala de estudos clínicos.

3.2. Recursos Humanos

Os Serviços Farmacêuticos na ULSCB são garantidos por uma equipa formada por 9 farmacêuticas, 5 técnicos e 4 auxiliares.

A responsável de serviço é a Dr.^a Sandra Queimado, a qual conta com o apoio da Dr.^a

Sofia Jesus na gestão de recursos económicos.

A todas as farmacêuticas são designadas tarefas específicas como por exemplo: ambulatório hospitalar; distribuição em pediatria; distribuição nas cirurgias; controlo das epoetinas; cuidados primários; e restantes.

Em caso de não comparência de alguma farmacêutica, por qualquer motivo, a responsável de serviço indica quais as pessoas que irão efetuar os serviços da pessoa que faltou.

Ainda se acrescenta que a restante equipa também apresenta funções específicas, quer técnicos quer auxiliares.

Esta designação de tarefas é importante para se certificar que toda a «máquina» trabalha em harmonia, não sendo alocado um excessivo número de recursos humanos para uma função e a existência de uma escassez noutras funções.

3.3. Horário Funcionamento

O horário de funcionamento é das 9 horas até às 17 horas, no entanto, um farmacêutico fica de prevenção até às 17:30 horas e posteriormente em regime de chamada até à abertura da farmácia.

4. Gestão da Farmácia Hospitalar

O objetivo principal da gestão é a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes com a melhor utilização dos recursos disponíveis. A gestão logística deve ser entendida numa ótica agregadora de todo o circuito desde a seleção até ao consumo dos artigos. Assim torna-se necessário conjugar sinergias, no sentido de se promover a eficiência e a eliminação do desperdício.

4.1. Sistema Informático

O sistema informático usualmente utilizado é o GLINTT. No entanto o sistema com que a contabilidade do hospital trabalha é o SONHO, sendo que a GLINTT envia a documentação necessária para este sistema. Esta comunicação entre sistemas dá-se em sentido único, ou seja, apenas o que é realizado na GLINTT é transmitido para o SONHO, o que é realizado no SONHO não é transmitido de volta para a GLINTT, o que é algo sempre a ter em atenção quando por algum motivo é necessário proceder a alterações.

Estes sistemas apresentam multifuncionalidades, e a aprendizagem de como os manusear corretamente é fundamental para se conseguir tirar o melhor possível destes sistemas, e para se efetuarem os serviços de modo mais célere e correto.

4.2. Aprovisionamento

Este é o sistema responsável pela gestão dos produtos, desde a sua aquisição até a sua eliminação.

A finalidade do aprovisionamento é de providenciar aos utentes os serviços necessários na melhor qualidade possível e no menor custo, ou seja, aumentar a eficiência.

De seguida segue-se o fluxograma deste serviço:

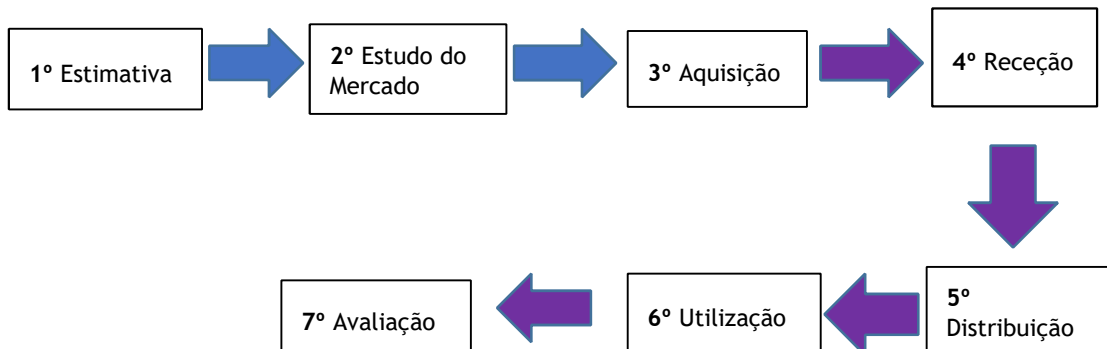


Figura 1: Fluxograma do Aprovisionamento

4.2.1. Gestão de Stocks

Considera-se como *stock* o conjunto de produtos existentes que se destinam à administração nos utentes.

Este ainda pode ser dividido em diversas categorias como: *stock* mínimo (limite definido a partir do qual é necessário repor quantidades de produto) e *stock* máximo (limite que indica a quantidade máxima que pode estar em *stock*); *stock* ativo (conjunto de produtos que estão a ser necessários no momento) e o *stock* de reserva (conjunto de produtos que ainda não tem espaço para ser colocado com o *stock* ativo).

Para uma boa gestão de *stocks* é essencial saber o modo como estes evoluem, ou seja, é necessário que haja uma boa intercomunicação entre as várias farmacêuticas para ser comunicado rapidamente se algum fármaco está a escassear ou se está em excesso. Não só é necessário saber esta evolução, como saber prever como ela irá progredir, tendo sempre em atenção a sazonalidade de certas medicações.

De seguida, é necessário determinar o lote económico o qual é definido como sendo a quantidade ideal de produtos a serem adquiridos em cada operação de reposição de *stock* onde o custo total de aquisição, tal como os respetivos custos de *stock* são mínimos para o período considerado. Este pode ser calculado de vários modos; no entanto, nos serviços farmacêuticos, frequentemente, calcula-se somando as quantidades que foram necessárias nos últimos dois meses, posteriormente o somatório é dividido por 2. No entanto, são também consideradas características especiais, tais como a sazonalidade dos produtos a serem adquiridos.

Um *stock* elevado, fará com que haja um menor risco de rutura, mas acarreta um maior custo. Por contrário, um *stock* reduzido, fará com que haja um maior risco de rutura, mas com um custo menor.

O aprovisionamento deverá garantir a disponibilização aos utentes dos recursos necessários, adquirindo-os ao menor custo possível.

4.2.2. Seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos

Durante a determinação do lote económico deve ser efetuado um estudo do mercado, e após isso deve-se prosseguir para a compra.

Estes passos estão sobretudo dependentes do valor a ser pago pelo hospital, pelo modo como o governo o regulamenta, e pelos próprios procedimentos internos do hospital.

Estimativa: numa primeira fase, a responsável dos Serviços Farmacêuticos deve elaborar a estimativa de consumos, guiando-se pelos *stocks* existentes e pela habitual evolução dos mesmos.

Pedido de Compra: posteriormente, uma das farmacêuticas hospitalares elabora um pedido de compra, no qual consta o código, designação e quantidade do medicamento ou dispositivo médico a adquirir.

Aprovação pedido de compra: segundo as regras internas do HAL, a aprovação de pedidos de compra que correspondam a um valor superior a 2500 euros terá obrigatoriamente que passar pelo Serviço de Aprovisionamento, o que para além da possibilidade de ser rejeitado pode provocar um atraso na chegada de produtos necessários, colocando em risco a qualidade de serviço prestado aos doentes.

Modos de Aquisição: os assistentes técnicos podem consultar o catálogo da ACSS, protocolos existentes e/ou elaboração de consultas diretas. A nota de encomenda é elaborada pela assistente técnica e aprovada pelo serviço de aprovisionamento. Caso se trate de um estupefaciente, psicotrópico ou benzodiazepina é necessária uma farmacêutica hospitalar preencher, segundo a legislação, o anexo VII.

A escolha do fornecedor é feita consoante o melhor preço, exceto em caso de indicação técnica, por exemplo, preparado para unidose.

Casos especiais: no caso de se tratar de um medicamento de importação, deve-se realizar o pedido da respetiva autorização de utilização especial (AUE); no caso de se tratar de um medicamento que não esteja presente no formulário hospitalar nacional de medicamento é emitido um parecer técnico à Comissão de Farmácia e Terapêutica.

4.2.3. Receção de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos

A receção inicia-se com um técnico de farmácia a realizar a conferência qualitativa e quantitativa, e das guias de remessa com a nota de encomenda. Aqui também é verificado o prazo de validade, sendo por norma definido que se este for inferior a 6 meses o deverá comunicar à responsável dos Serviços Farmacêuticos, a qual determinará se o artigo é aceite.

Em caso de serem enviados produtos farmacêuticos não encomendados, ou defeituosos, o técnico de farmácia não deverá assinar a guia de remessa e deve proceder à devolução imediata ao fornecedor. Se por algum motivo isto não for possível, o técnico de farmácia deverá comunicar à responsável dos Serviços Farmacêuticos para entrar em contato com o fornecedor.

O técnico de farmácia deverá ainda verificar 10% do material rececionado e introduzir no GLINTT as informações de receção (quantidade, lote e validade).

Podem ocorrer casos de rutura, nessas situações deve ser selecionado um fornecedor alternativo (armazenista ou farmácia local), ou então é necessário recorrer a um pedido de empréstimo, sobretudo em casos de medicamentos exclusivos hospitalares. Estas ações são realizadas pela responsável dos Serviços Farmacêuticos.

4.2.4. Devoluções dos Serviços - Reposição em armazém

Os assistentes operacionais realizam a verificação dos medicamentos devolvidos nos carros da dose unitária, e realizam o registo da quantidade total. O armazenamento destes produtos de volta no armário de apoio à dose unitária é realizado quer por auxiliares quer por técnicos de farmácia. Por fim, é colocado no sistema informático GLINTT pelos técnicos de farmácia.

4.2.5. Armazenamento Geral

Diariamente, é realizada por todos, a verificação dos parâmetros de temperatura e humidade.

Os medicamentos termolábeis devem ser armazenados de imediato e a arrumação deve garantir ar entre eles.

Os auxiliares têm a função de repor o armazém de apoio à distribuição unitária a partir do armazém geral. Por vezes, é necessário proceder-se ao reembalamento, o qual é também realizado por um auxiliar.

4.2.6. Distribuição: Ambulatório

No ambulatório são dispensados medicamentos com suporte legal e medicação com autorização do Conselho de Administração. A prescrição médica para ambulatório hospitalar é efetuada pelo médico na aplicação GLINTT, sendo proveniente de uma consulta, sessão de Hospital Dia ou Cirurgia de Ambulatório.

Após a validação de prescrição por parte do farmacêutico, é cedida a medicação para um mês. Nos casos em que a duração de ação de um dos medicamentos seja superior a um mês, é cedida a medicação total dos restantes medicamentos da receita (exemplo: urologia). Na oncologia médica, é cedida a medicação para o período entre consultas.

Na aplicação GLINTT pode ser necessário fazer algumas alterações, como por exemplo, para as eritropoietinas prescritas a doentes residentes fora da área de influência da ULSCB é necessário efetuar o registo em módulo MED, e alterar o subsistema responsável para a ARS ou a ULS da área de residência. Para os medicamentos biológicos, abrangidos pelo Despacho nº 18419/2010, de 13 de Dezembro, é preenchido o formulário do Registo Mínimo [5].

Acrescenta-se que algumas medicações só podem ser dispensadas em caso de autorização individual pelo Conselho de Administração (exemplo: Tocilizumab, utilizado no

tratamento da artrite reumatoide) e outros só podem ser dispensados em autorização por patologia (exemplo: tetrabenazina para a doença de Huntington).

O horário de funcionamento de 2ª até à 5ª feira é das 9 até às 16 horas, e na 6ª feira é das 9 às 14 horas.

4.2.7. Distribuição: Unidose

Os serviços com este sistema são: Psiquiatria; Gastrenterologia; Ortopedia, Cirurgia Homens; Cirurgia Mulheres e Otorrinolaringologia; Obstetrícia e Ginecologia; Pediatria e Prematuros; Especialidades I (Cardiologia e Pneumologia); Especialidades II (Oftalmologia e Dermatologia); Urologia; Nefrologia; Medicina Mulheres e Neurologia; e Medicina Homens.

O farmacêutico realiza a validação da prescrição via GLINTT, pressupondo uma análise fármaco-terapêutica.

Aqui, por exemplo, aconteceu estar prescrito Pantoprazol para uma criança de 2 anos. A farmacêutica telefonou então à médica para se proceder à substituição desta medicação por Esomeprazol [6,7].

Os técnicos de farmácia enviam mapa de preparação dos serviços para o KARDEX (aparelho semiautomático de apoio na distribuição unitária), informaticamente através da aplicação GLINTT. Além disso, emitem o mapa de preparação terapêutica dos restantes serviços para serem atendidos manualmente.

Por fim, o farmacêutico realiza a conferência a pelo menos 10% das camas de serviço, sendo que as inconformidades detetadas são corrigidas informaticamente e é realizado um novo processamento para contemplar as alterações.

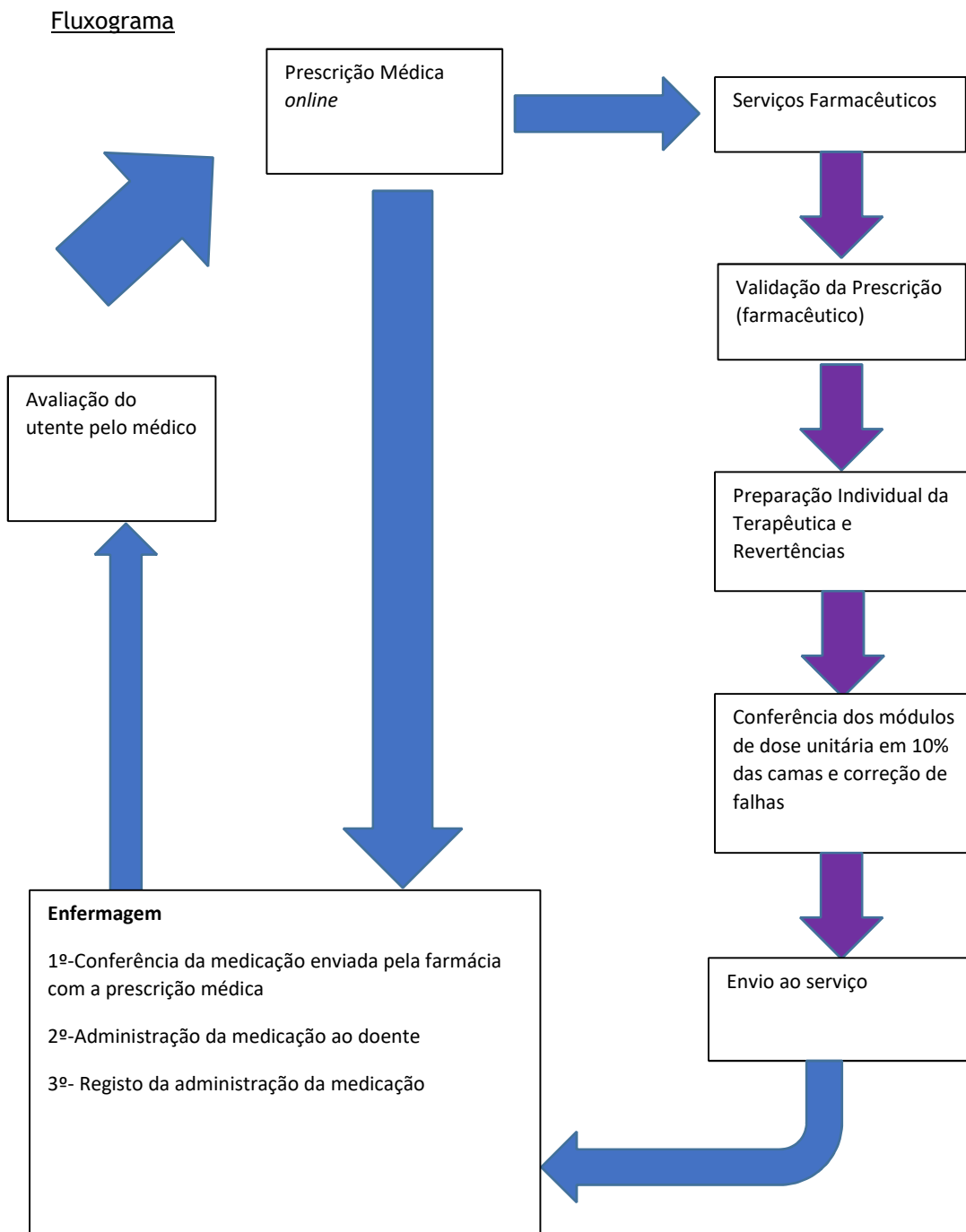


Figura 2: Fluxograma da Distribuição

4.2.8. Distribuição: Circuitos Especiais

a) Estupefacientes e Psicotrópicos

O Aviso nº 1454/2011, publicado em Diário da República nº 10/2011, Série II de 2011-01, autorizou a ULSCB a poder adquirir e distribuir este tipo de produtos, anteriormente o HAL não era ULS, tendo sido, assim, realizada uma alteração de entidade jurídica [8].

A distribuição destes fármacos é da responsabilidade do farmacêutico responsável pelo setor ou de outro farmacêutico, na sua ausência. O pedido de fornecimento destes medicamentos é feito através do preenchimento do Anexo X pelo médico. Nos serviços com

distribuição em dose unitária, a prescrição deverá ser feita também *online* para que conste no perfil farmacoterapêutico do doente.

O medicamento, após validação pelo farmacêutico, deve ser entregue ao enfermeiro responsável do serviço requisitante ou seu substituto, que procederá ao seu armazenamento num cofre.

No caso de prescrições em dose unitária de medicamentos que não existem em *stock* no serviço requisitante, estes são enviados de forma faseada:

- I) Formas orais (comprimidos e ampolas bebíveis) - é enviada quantidade suficiente para 10 administrações;
- II) Sistemas transdérmicos - são enviados para o doente de 3 em 3 dias ou conforme prescrição; nos doentes em Hemodiálise são enviados de acordo com os dias das sessões, até um máximo de 10 administrações;
- III) Formas injetáveis - é enviada quantidade suficiente para 1 dia ou para 3 dias (no fim de semana), até um máximo de 10 administrações.

O duplicado do Anexo X permanece nos Serviços Farmacêuticos, e será depois confrontado com os registos de administrações pelo enfermeiro no documento original. Só se dá saída do fármaco do *stock* após a administração.

Nos Serviços Farmacêuticos ficam guardados os originais de cada anexo, após a verificação da conformidade dos registos, sendo numerados sequencialmente por ordem de chegada.

Aquando da alta dos doentes internados nos serviços do HAL, o médico responsável do doente deverá emitir uma receita médica especial constante na Portaria nº 1193/99, de 6 de Novembro para o doente continuar a terapêutica servindo-se das farmácias comunitárias. Excecionalmente os casos de dispensa em ambulatório (Unidade da Dor e Unidade de Administração de Citostáticos), estes são dispensados pelos serviços farmacêuticos através de uma requisição em anexo X [9].

Quanto à reposição de *stocks*, em todos os serviços existe um pequeno *stock* de alguns medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, que foi acordado com médico diretor do serviço e o enfermeiro chefe. Nos serviços que têm distribuição PYXIS (sistema semiautomático presente em alguns serviços de internamento), os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são repostos diretamente na máquina pelo farmacêutico.

Por fim, ainda dizer que no primeiro dia de cada mês é realizado um balanço de todos os estupefacientes e psicotrópicos, e o registo informático é enviado trimestralmente para o INFARMED.

b) Outros de circuito especial

Os hemoderivados também são integrados num circuito especial; para estes o médico prescriptor tem que preencher os quadros relativos à identificação do doente e justificação do pedido sendo depois enviados aos Serviços Farmacêuticos, aí o farmacêutico preenche o registo de distribuição.

Semestralmente é verificado o cumprimento da legislação pelas comissões de garantia de qualidade do estabelecimento de saúde.

Os citotóxicos, após a receção da prescrição de protocolos para o dia seguinte é efetuado o cálculo necessário de cada referência e posteriormente efetuado o aviamento. Por fim, dizer que apenas os farmacêuticos podem trabalhar na distribuição dos citotóxicos, hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes.

As epoiéticas têm que ser dispensadas na hora em que alguém da equipa de enfermagem vem buscar o carro, de modo a não se quebrar a corrente de frio.

Estes, tal como os citotóxicos, possuem *dossiers* específicos.

4.2.9. Distribuição Tradicional

Neste tipo de distribuição é feito um pedido *online* diretamente à farmácia, o qual é validado pelo farmacêutico, sendo depois aviado por um técnico de farmácia e por fim conferido pelo farmacêutico e enviado ao serviço de internamento.

No caso da reposição da PYXIS, este não é feito pela equipa de enfermagem, esta reposição é efetuada pelos técnicos de farmácia, exceto em caso de estupefacientes, sendo nesse caso repostos por um farmacêutico.

4.3. Controlo de Validade

As farmacêuticas hospitalares imprimem a partir do GLINTT o mapa de medicamentos que vão ficar fora do prazo de validade, isto é efetuado mensalmente.

De seguida é elaborado o pedido de troca ou nota de crédito para envio ao fornecedor, no entanto no caso dos medicamentos que têm autorização de utilização especial (AUE), não podem ser devolvidos ao laboratório findo o prazo de validade, tendo então que se proceder à destruição do medicamento.

Estes medicamentos têm depois de ser abatidos no sistema informático.

5. Farmacotecnia

1) Manipulados

No decorrer do estágio ainda tive a oportunidade de visualizar um pouco sobre o funcionamento dos manipulados.

De um modo sucinto, pode-se sumariar em 5 etapas a produção dos manipulados até à sua distribuição:

1º- Na chegada destas matérias-primas é verificado o seu boletim de análise e se está em concordância com o necessário para o seu uso no HAL.

2º- Na sala das farmacêuticas, pode-se utilizar a GLINTT de modo a calcular as matérias-primas a utilizar na preparação dos manipulados.

3º- Estes cálculos que podem ser feitos na GLINTT não vêm predefinidos, tendo que ser as farmacêuticas a introduzir os dados para cada uma das preparações.

Veja-se o caso em que pude preparar uma solução alcoólica a 50%. Previamente a farmacêutica tinha já criado uma ficha onde está colocado o procedimento, o qual deve estar realizado de modo simples, para que até um não-farmacêutico consiga entender. Na ficha do manipulado também constam os cálculos, sendo possível com uma solução alcoólica de 96% e com água calcular o volume necessário de cada para se obter uma solução alcoólica de 50% no volume requerido.

Aqui ainda pude colocar em prática conhecimentos adquiridos em química e galénica, como por exemplo, não se pode adicionar uma solução na outra até se perfazer um certo volume, porque o volume das substâncias em conjunto é menor do que isoladas, devido a fenómenos de solubilização. Assim sendo, os volumes têm que ser medidos em separado, e só depois se pode adicionar uma solução à outra.

4º- Quer as preparações sejam feitas para serem administradas em utentes ou para serem utilizadas para lavagem de materiais, são realizadas com rigor nas suas medições e evita-se os desperdícios.

A preparação do manipulado é efetuado por um farmacêutico na sala de manipulados.

5º- Por fim, são rotulados e colocados na sala de distribuição.

II) Vacinas

O HAL, por estar integrado numa ULS, é responsável pela aquisição de vacinas as quais têm que ser enviadas para centros de saúde. Estas vacinas devem ir sempre etiquetadas, e a indicar as temperaturas adequadas para as mesmas, de modo a que não ocorram erros de armazenagem nos centros de saúde.

III) Citotóxicos

Os citotóxicos são preparados numa sala própria.

Devido ao perigo que estes constituem para os preparadores, e pelo perigo que a sua preparação defeituosa acarreta para a saúde dos doentes, aqui há procedimentos próprios. Desde o equipamento dos preparadores, os quais têm por exemplo de utilizar uma farda específica; uma touca quer no cabelo quer na barba; colocar protetor nos sapatos/botas; colocar luvas impermeáveis; máscara de filtro p3 (alta eficiência de proteção) sendo que as máscaras p2 (proteção intermédia) também podem ser utilizadas; entre outros.

A sala deve estar equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical, de modo a proteger quer a preparação quer o preparador. Esta sala também possui um local por onde se pode fazer transferência de materiais da parte de fora para dentro da sala, e um vidro especial pelo qual é possível comunicar.

No HAL o profissional de saúde que prepara os citotóxicos é um técnico de farmácia, sobre supervisão de uma farmacêutica. De modo a ir introduzindo o material necessário na sala, uma outra farmacêutica coloca-o por um compartimento especial. Todas as embalagens são esterilizadas com solução alcoólica, e a farmacêutica coloca dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical os materiais sem tocar diretamente neles.

A técnica faz as preparações num campo de trabalho estéril e com características absorventes e impermeáveis. Caso ocorra algum derrame, deve ser trocado.

Pude observar preparações para bólus e de uma bomba elastomérica (bomba perfusora que o doente pode utilizar no domicílio).

Os filtros permanecem ligados mesmo após o fim das preparações, e a técnica posteriormente volta a esta sala para efetuar a limpeza da câmara de fluxo de ar laminar vertical, no qual também é preciso ter cuidados específicos. Por exemplo, é utilizado peróxido de hidrogénio e depois álcool, e a lavagem é realizada de dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical para fora. Além desta, também se limpa os restantes locais, como por exemplo a cadeira utilizada durante a preparação, o local de transferência de materiais para dentro da sala (transfer) e o vidro pelo qual se pode comunicar.

6. Análise SWOT

Chegando agora ao fim do presente relatório, parece-me relevante abordar os diversos aspetos, quer positivos quer negativos, inerentes ao meu estágio na farmácia hospitalar e também ao panorama geral desta profissão.

6.1. Fatores Internos

Estes são divididos em dois grupos, em forças (*strengths*) e em fraquezas (*weaknesses*).

6.1.1. Forças

Sistema Informático: a informatização é essencial, a possibilidade de criar avisos em medicações e o facto de as prescrições médicas serem criadas em modo informático em vez de manual, contribui para a diminuição de erros. No sistema os farmacêuticos também têm acesso ao historial clínico dos doentes, o que é essencial para a validação da prescrição.

Aplicação de Conhecimentos do MICF: em farmácia hospitalar, a multidisciplinaridade do MICF é totalmente valorizada. O farmacêutico hospitalar aplica conhecimentos galénicos, de farmacoterapia, estudos clínicos e de gestão.

Identificação dos Medicamentos: toda a medicação é devidamente identificada desde que chega aos Serviços Farmacêuticos até à administração ao utente, de modo a prevenir-se a ocorrência de erros.

Visita Médica: a visita médica é um método simples pelo qual o farmacêutico pode observar de perto os pacientes, e além disso é uma oportunidade para se comunicar com a equipa médica e de enfermagem de modo a receber *feedback* do que se pode alterar no envio da medicação para os serviços internos.

Controlo apertado de Psicotrópicos, Estupefacientes e Hemoderivados: este tipo de medicamentos possui um controlo muito apertado, tendo que ser realizada documentação de modo manual. Com isto pretende-se evitar o uso indevido e ilegalidades. Este controlo também assegura que seja possível verificar a que doentes foram administrados os hemoderivados, e

quais os lotes utilizados, o que é essencial no caso de existir algum lote que apresente problemas.

Dispensa em Ambulatório: todos os medicamentos dispensados em ambulatório são dispensados de forma gratuita. Estes medicamentos são dispensados porque são abrangidos pela lei, ou porque o Conselho de Administração concedeu autorização para tal. Grande parte desta medicação apresenta custos elevadíssimos, e por isso a sua gratuitidade é essencial para que o direito à saúde seja preservado. Esta dispensa ao ser efetuada em ambulatório, em vez de apenas ser disponibilizada em internamento, diminui os custos do hospital.

Preparação de Citotóxicos: a preparação dos citotóxicos por farmacêuticos vem trazer o rigor necessário para a preparação dos mesmos. Estes tratamentos têm que ser administrados exatamente na dose prescrita. Além disso, tanto o farmacêutico como o técnico de farmácia têm formação adequada para se protegerem a si próprios nestas preparações.

6.1.2. Fraquezas

Período de Estágio: este estágio decorreu entre o dia 10 de abril e o dia 2 de junho, ou seja, um período de tempo sensivelmente inferior a 2 meses. Neste período de tempo é extremamente difícil para um estudante de MCF realizar estágio curricular E conseguir aprender o suficiente de modo a estar pronto para o mercado de trabalho.

Uma solução possível para este problema seria, numa primeira fase, os docentes recomendarem um estágio, não obrigatório, aos alunos do MCF no fim do 3º ano ou 4º ano de curta duração, por exemplo, 5 dias. Assim sendo, os alunos teriam um primeiro contato com a realidade hospitalar. Caso isto não seja possível, convidar farmacêuticos hospitalares à faculdade para explicarem o seu dia-a-dia no trabalho.

Numa segunda fase, após serem definidas as vagas para os alunos de 5º ano, seja criado um grupo numa rede social em que os alunos vão falando das suas experiências e dúvidas, isto seria importante para que todos ganhassem um pouco mais de conhecimento sobre esta área.

A necessidade de alterações é evidente, caso se mantenha assim, os formandos do MCF estarão numa situação muito debilitada no mercado de trabalho no que âmbito da farmácia hospitalar.

Fins-de-semana: na 6ª feira em vez de se dispensar a medicação para 24 horas, é dispensada para 72 horas, sendo dispensada ainda para um maior número de horas em caso especiais, como o que ocorreu para o dia 1 e dia 2 de maio (feriado nacional seguido de feriado municipal); nestes casos é preciso preparar medicação para 5 dias, o que torna difícil a conferência dos módulos, sendo esta realizada numa amostragem de 10% das camas.

Além disso, isto causa dificuldades no farmacêutico que fica de prevenção e de serviço, sendo que poderá ser contactado repetidamente.

6.2. Fatores Externos

Os fatores externos são as oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*), os quais serão abordados de seguida.

6.2.1. Oportunidades

Contabilidade: o contato dos serviços farmacêuticos com os serviços financeiros, o qual teve a oportunidade de constatar. Este conhecimento global do circuito do medicamento é fundamental para uma boa gestão.

Otimização do sistema informático: o sistema informático pode ter várias alterações, de modo a ser possível uma comunicação mais eficaz entre os diversos serviços hospitalares, e de modo a facilitar o trabalho aos profissionais de saúde.

Criação de Protocolos: a criação de protocolos internos para o hospital é, a meu ver, um passo fundamental para o acréscimo de qualidade dos serviços prestados. Há o exemplo de protocolos para o uso interno de certa medicação, estes devem ser realizados por equipa multidisciplinar (médicos, farmacêuticos e enfermeiros), e devem basear-se em artigos científicos, ser descrito de forma clara, ter comprovada eficácia e reprodutibilidade, e devem ser colocadas no protocolo as exceções, para que nas prescrições os médicos não se vejam com «pés e mãos atados». Além destes, também devem ser criados e atualizados procedimentos internos para que os serviços prestados pelos farmacêuticos se encontrem padronizados. Reuniões com farmacêuticos que trabalhem noutros hospitais, sobretudo com hospitais que sejam similares, pode ser útil para que uns aprendam com os outros.

Comunicação com Ministério da Saúde: uma melhor comunicação entre os hospitais e o Ministério da Saúde pode conduzir a um uso mais eficiente dos recursos financeiros do Estado, para isso o Ministério da Saúde terá que continuar a apostar na informatização de dados e em modos de organizar toda a informação que recebem para se realizarem farmacoterapêuticas alargadas.

6.2.2. Ameaças

Medicamentos LASA (Look-Alike, Sound-Alike): encontram-se regulamentados pela Norma nº 020/2014, da DGS [10]. Durante o meu estágio ocorreram erros envolvendo este tipo de medicamentos, particularmente entre dois medicamentos que não constam nos anexos de medicamentos LASA. Os medicamentos em causa foram a prometazina e a levomepromazina. O laboratório de ambos os fármacos é o mesmo, e é complicado de uma forma desatenta conseguir notas as diferenças entre um e o outro. Devido ao conhecimento de como funciona o circuito dos medicamentos, uma farmacêutica conseguiu identificar rapidamente a fonte de origem. Para evitar erros futuros, foi retirado do armazém de suporte à distribuição a prometazina, e foi colocada em armazém geral. Após esta alteração, não voltaram a ser identificados erros.

Devo ainda referir que, esta aparência similar pode também causar erros no caso de um dos fármacos mencionados ser colocado nos módulos diretamente a partir do KARDEX e o outro ser colocado a partir do armazém de suporte.

Alterações regulamentares e documentação: constantes alterações a nível de legislação governamental, a nível de documentação exigida aos Serviços Farmacêuticos, e a nível do próprio hospital pode provocar um consumo excessivo de tempo e dificultar as tarefas de gestão

dos Serviços Farmacêuticos.

A quantidade de documentação a ser tratada, pode tornar-se excessiva, pondo em causa a rentabilidade do farmacêutico responsável por esses serviços.

Entrada na carreira: há muitas poucas vagas para farmácia hospitalar e muitos farmacêuticos, sendo difícil seguir esta carreira profissional.

7. Conclusão

A realização do estágio em farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do HAL teve um balanço bastante positivo, tendo eu agora uma visão mais ampla da função do farmacêutico em ambiente hospitalar.

Nos serviços farmacêuticos hospitalares os farmacêuticos encontram enormes desafios, podendo ser colocados à prova os seus diversos conhecimentos. Estes avaliam perfis farmacoterapêuticos, produzem manipulados e trabalham na gestão da farmácia. Os farmacêuticos hospitalares são assim uma classe de profissionais que possuem muitas responsabilidades, no entanto creio que ainda podem ir mais longe.

Os farmacêuticos hospitalares estão num local privilegiado para que haja um constante estudo farmacoterapêutico, podendo comparar-se taxas de eficácia entre fármacos realizar estudos de avaliação farmacoeconómica dos mesmos, que em muito podem contribuir para uma melhoria nos cuidados de saúde de todos nós, e uma melhoria no «estado de saúde» dos cofres do Estado.

O estágio em conjunto com o presente relatório contribuiu para a minha profissionalização; no entanto, ficaram lacunas por preencher, as quais só poderei preencher com formação específica em ambiente hospitalar e/ou com estágio profissional.

8. Bibliografia

[1] **Unidade de Saúde Pública.** Disponível em:

<http://www.ulscb.min-saude.pt/servicos/unidade-saude-publica/unidade-de-saude-publica/> (acedido em 01 de junho de 2017)

[2] **Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.** Disponível em:

http://portaisuls.azurewebsites.net/ulscb/wp-content/uploads/sites/9/2017/02/relatorio-contas2010_final.pdf (acedido em 01 de junho de 2017)

[3] **DL nº 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 - Regulamento geral da farmácia hospitalar.**

Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf (acedido em 01 de junho de 2017)

[4] **INFARMED: Capítulo V - Farmácia hospitalar.** Disponível em:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmaceutica-compilada/titulo-ii-enquadramento-geral-da-actividade-farmaceutica/capitulo-v-farmacia-hospitalar> (acedido em 01 de junho de 2017)

[5] Despacho nº 18419/2010, de 2 de Dezembro - Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiam de um regime especial de comparticipação. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-Z1A1A_Desp_18419_2010_3ALT.pdf/c642cf72-1f8e-49fd-8184-26f3bafa09e2?version=1.0
(acedido em 06 de junho de 2017)

[6] RCM Pantoprazol. Disponível em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=593441&tipo_doc=rcm
(acedido em 11 de junho de 2017)

[7] RCM Esomeprazol. Disponível em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=577500&tipo_doc=rcm
(acedido em 11 de junho de 2017)

[8] Aviso nº 1454/2011 publicado em Diário da República nº 10/2011, Série II de 2011-01. Disponível em:

<https://dre.pt/web/guest/pesquisa-avancada/-/asearch/2148422/details/maximized?anoDR=2011&texto=estupefaciente&search=Pesquisar&sortOrder=ASC&types=SERIEII&numero=1454> (acedido em 13 de junho de 2017)

[9] Portaria nº 1193/99, de 29 de Setembro - Alteração aos modelos de receita especial. Disponível em:

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.º+1193-99%2C+29+de+Setembro/c060f6c6-7dde-4708-ad29-c9aac906ad9b>
(acedido em 11 de junho de 2017)

[10] Medicamentos LASA. Disponível em:

<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:zDE-OwejNroJ:https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014-pdf.aspx+&cd=1&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt> (acedido em 11 de junho de 2017)

Capítulo III - Possibilidade de indução de cancro pelo tacrolímus

1. Introdução

De facto, a terapia imunossupressora não seletiva associada à elevada complexidade cirúrgica do processo de transplantação de órgãos faz com que este grupo seja também extremamente vulnerável a infeções [1].

As complicações de infeção e a rejeição crónica do órgão estavam, respetivamente, entre as principais causas de óbitos quer precoce quer tardio. Assim, eram necessários melhores imunossuppressores e agentes anti-infecciosos [2].

Em 1979, Calne usou pela primeira vez a ciclosporina em dois doentes que foram submetidos ao transplante de fígado, iniciando-se um novo passo na história do transplante hepático [3]. Os esquemas terapêuticos farmacológicos de imunossupressão melhorados conseguiram reduzir as taxas de rejeição aguda [4]. Em paralelo, o diagnóstico e o tratamento de complicações infecciosas, bem como os regimes de profilaxia instituídos, permitiram que os recetores de transplantes tolerassem uma terapia imunossupressora mais intensa [5]. Tendo isto em conta, não é de admirar que os resultados do transplante de órgãos sólidos tenham melhorado significativamente nas últimas décadas [6].

Apesar dos avanços significativos em termos de técnicas cirúrgicas, tipagem de tecido e cuidados prestados ao doente, a maior parte do progresso no transplante de órgãos é em grande parte atribuída à reconhecida importância da terapia imunossupressora [7,8].

A terapia imunossupressora é crucial para evitar a rejeição do transplante. O desenvolvimento da ciclosporina, o qual foi o primeiro inibidor da calcineurina clinicamente utilizado, conduziu a uma redução das taxas de rejeição e a integridade do transplante melhorou [9]. No ano de 1989, Starzl et al relatou sobrevivência de 1179 doentes submetidos ao transplante hepático de 1 a 5 anos após o procedimento (73% e 64%, respetivamente). Estes resultados correspondiam ao dobro da sobrevivência quando comparados aos doentes que usaram azatioprina e corticoides como terapia imunossupressora [10].

No entanto, devido a uma ainda relevante taxa de rejeição aguda e aos efeitos colaterais específicos da ciclosporina, sentiu-se a necessidade de desenvolver novos agentes imunossuppressores. Um novo agente imunossupressor viria a ser introduzido em 1987 por Tom Starzl (Pittsburgh, Pensilvânia, Estados Unidos da América), denominado por FK-506 e também conhecido como tacrolímus o qual é uma lactona macrolídea isolada a partir de culturas da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* [7]. Posteriormente, experiências *in vitro* e em animais revelaram que o tacrolímus apresenta um forte efeito imunossupressor [8,11].

Desde a sua primeira aparição clínica em 1989 [12], este fármaco ficou bem

estabelecido na medicina como um importante fármaco imunossupressor. Em 1994, a US Food and Drug Administration aprovou o uso de tacrolímus no transplante de fígado [13,14]. Posteriormente, o seu uso expandiu-se para a transplantação de outros órgãos [15]. Uma revisão que descreve as tendências na evolução do uso de imunossupressores para transplantes de órgãos sólidos de 1994 a 2004, demonstrou que o tacrolímus era o inibidor de calcineurina mais utilizado, após transplante renal, nos Estados Unidos da América [16].

Apesar da principal utilidade clínica do tacrolímus ser a prevenção da rejeição do enxerto após o transplante de órgãos e tecidos reconstitutivos, este também pode ser utilizado noutros contextos tais como no tratamento de doenças de pele e eczema [17,18]. Em alguns estudos clínicos, os compostos derivados de FK-506 também mostraram ser promissores para o tratamento de distúrbios neurológicos [19,20].

Acredita-se que o tacrolímus inibe a via dependente da calcineurina da ativação das células T após efetuar a ligação à proteína de ligação intracelular FKBP12. A inativação da calcineurina nas células T resulta na inibição de fatores de transcrição tais como o fator nuclear das células T ativadas. Além disso, a translocação do fator nuclear kappa B no núcleo é impedida. Por fim, a transcrição de citocinas diferentes, incluindo a interleucina-2 é bloqueada, o que resulta na inibição da ativação das células T [21].

1.1. Posicionamento do tacrolímus

Na base de dados de medicamentos “INFOMED” do INFARMED, foram obtidos 34 resultados através da pesquisa pelo princípio ativo tacrolímus, 29 dos quais referentes a medicamentos autorizados, estando os restantes revogados [22].

Entre os medicamentos autorizados com este princípio ativo estão o Adoport® [23], Advagraf® [24], Envarsus® [25], Modigraf® [26], Prograf® [27], Tacni® [28], Tacrolímus Generis® [29], Tacrolímus Stada® [30] e Protopic® [31].

Na grande maioria dos casos, a indicação terapêutica indicada é a profilaxia da rejeição do transplante nos recetores do transplante alogénico de fígado, rim ou coração. Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossupressores [23-30]. A exceção é o Protopic®, sendo este usado para tratar recorrência ou agravamento de dermatite atópica moderada a grave (eczema, erupção cutânea vermelha com prurido) [31].

O tacrolímus já se encontra disponível em várias formas farmacêuticas, tais como cápsula, cápsula de libertação prolongada, comprimido de libertação prolongada, granulado para suspensão oral, concentrado para solução para perfusão e em pomada [22].

1.1.1. Farmacocinética

A terapia imunossupressora, incluindo com tacrolímus, tem sido amplamente utilizada na transplantação de órgãos sólidos para diminuir o risco de rejeição dos órgãos através da supressão de respostas imunes induzidas pelas células do doador do transplante [32]. O tacrolímus é um inibidor da calcineurina, que tem elevada variabilidade interindividual na

farmacocinética e nas respostas farmacodinâmicas e está envolvido em interações fármaco-fármaco e fármaco-doença [33,34]. Foi documentado que o tacrolímus possui um índice terapêutico estreito. A falta de exposição ao tacrolímus no período pós-transplante agudo aumenta o risco de rejeição e a sobre-exposição provoca toxicidade considerável nos doentes transplantados [33,34]. Portanto, manter as concentrações séricas de fármacos imunossupressores dentro de uma gama terapêutica apropriada é fundamental para o sucesso da transplantação.

Após a administração oral, o tacrolímus sofre efeitos extensos de primeira passagem através da glicoproteína-P e enzimas intestinais e hepáticas do citocromo P450 3A (CYP3A) [35]. O tacrolímus é primariamente eliminado pela bÍlis após metabolismo hepático, sendo excretado menos de 1% do fármaco inalterado pela urina [36]. A biodisponibilidade oral do tacrolímus é baixa e exibe grande variabilidade intra e interindividual, variando de 4% a 89% (média de cerca de 25% nos doentes que obtêm transplante de fígado e nos transplantados renais que apresentam insuficiência renal) [37]. Recentemente, um estudo comparou os perfis farmacocinéticos do tacrolímus em transplantados renais, administrando o medicamento por via oral e sublingual. O tacrolímus foi administrado por via oral na dose habitual, enquanto por via sublingual foi administrada 50% da dose oral, levando em consideração o mecanismo de primeira passagem hepático. Após a administração sublingual, as análises após a exposição ajustadas à dose mostraram aumentos significativos na área sob a curva concentração-tempo, indicando uma maior biodisponibilidade da via sublingual em comparação com a via oral. Isso poderá economizar custos e oferecer uma opção alternativa e atraente à administração intravenosa e oral [38].

O uso concomitante de fármacos, que induzam ou inibam as enzimas do CYP3A, alteram a depuração do tacrolímus e exigem monitorização terapêutica mais apertada e ajuste da dose [39]. Alterações na motilidade intestinal podem afetar a absorção e a exposição geral ao fármaco. Paradoxalmente, na diarreia, os níveis de tacrolímus aumentam devido à diminuição da atividade da glicoproteína-P intestinal da mucosa danificada [40].

São necessárias doses mais altas de tacrolímus em doentes de raça negra devido a diferenças farmacogenómicas na glicoproteína-P e na expressão enzimática da CYP3A4 e CYP3A5, a qual está presente em 70% a 80% dos indivíduos negros, mas em apenas 5% a 10% dos indivíduos caucasianos [41,42]. Embora os polimorfismos no CYP3A5 tenham influenciado significativamente a dose de tacrolímus necessária para atingir a concentração alvo, o impacto dos polimorfismos no CYP3A5 na rejeição aguda comprovada por biópsia não foi observado [43]. Numa meta-análise, de Rojas et al concluíram que os portadores do polimorfismo CYP3A5 6986A>G encontraram-se em maior risco de rejeição aguda e nefrotoxicidade crónica. Esses doentes com risco acrescido de desenvolver complicações relacionadas ao tacrolímus podem ser identificados antes do seu transplante renal [44]. Os esteroides também são indutores das enzimas CYP3A e da glicoproteína-P, aumentando assim a exigência de tacrolímus quando se administram maiores doses de esteroides. Isso tem implicação clínica no transplante renal, uma vez que a redução nos níveis dos corticosteroides pode levar ao aumento dos níveis sanguíneos

de tacrolímus e, por consequente, causar nefrotoxicidade [45].

1.1.2. Eficácia e segurança

Desde a introdução do tacrolímus, vários estudos foram realizados para comparar a segurança e eficácia deste com a ciclosporina. Num ensaio multicêntrico de fase III que comparou a eficácia e a segurança do tacrolímus versus ciclosporina, houve uma incidência significativamente mais baixa de rejeição aguda ao fim de 1 ano no grupo do tacrolímus (30,7% vs 46,4%, $P < 0,001$) e de rejeição moderada a severa (10,8% vs 26,5%). Ao fim de 5 anos, a taxa de doentes com níveis de creatinina sérica $> 150 \mu\text{g/L}$ foi menor no grupo tacrolímus (40,4% vs 62%; $P < 0,001$), mas o tremor e a parestesia foram mais comuns no grupo tacrolímus. Não houve diferenças entre os dois grupos nas taxas de sobrevivência dos doentes ao fim de 1 ano (95,6% vs 96,6%) e na sobrevivência do enxerto (91,2% vs 87,9%). A incidência de diabetes mellitus pós-transplante foi de 19,9% no grupo tacrolímus e 4,0% no grupo ciclosporina ($P < 0,001$) e foi reversível em alguns doentes [46].

Um estudo prospetivo randomizado comparando tacrolímus-azatioprina, ciclosporina-micofenolato de mofetil (MMF) e tacrolímus-MMF não mostraram diferenças nos episódios de rejeição aguda, mas houve diferença significativa no número de doentes que necessitaram de globulina antitímocítica (4,2% no braço de tacrolímus-MMF versus 10,7% no braço de ciclosporina-MMF e 11,8% no braço de tacrolímus-azatioprina; $P < 0,05$). Também se constatou que não houve diferenças na sobrevivência do doente e do enxerto em 1, 2 ou 3 anos [47]. A combinação de sirolímus ou MMF com regimes à base de tacrolímus não apresentou diferença na incidência de rejeição aguda e sobrevivência de doentes ou enxertos [48]. Mediante comparações de terapia dupla (tacrolímus-prednisolona) com terapia tripla (tacrolímus-MMF-prednisolona) mostrou-se uma incidência significativamente menor de rejeição aguda no grupo de terapia tripla (44% vs 27%; $P < 0,01$). Não houve diferenças na sobrevivência do doente e do enxerto, incidência de função de enxerto retardado, infeção por citomegalovírus e diabetes mellitus pós-transplante (PTDM) entre os dois grupos [49].

Webster et al, numa meta-análise de 30 ensaios (4102 pacientes) comparando tacrolímus com ciclosporina, concluiu reduções significativas na perda de enxerto em recetores tratados com tacrolímus (risco relativo [RR] = 0,56), menor rejeição aguda (RR = 0,69), menos rejeição resistente aos esteroides (RR = 0,49), mas maior incidência de diabetes mellitus pós-transplante que requer insulina (RR = 1,86), tremor, cefaleias, diarreia, dispepsia e vômitos. Os doentes transplantados tratados com ciclosporina apresentaram significativamente maior frequência de obstipação e efeitos nocivos em termos cosméticos. Não foram observadas diferenças na infeção ou malignidade [50]. Vários ensaios também confirmaram uma melhor função renal associada ao tacrolímus em comparação com a ciclosporina [51,52].

A nefrotoxicidade é o efeito adverso mais conhecido do tacrolímus, contribuindo para lesões crónicas de aloenxertos, uma das principais causas de falha de enxerto em doentes sujeitos a transplante [53]. A nefrotoxicidade induzida pelo tacrolímus ocorreu em 10% a 20% de recetores de transplantes não-renais que culminaram na necessidade de efetuar transplante

renal [54]. O tacrolímus causa vasoconstrição das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes e redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular, causando comprometimento substancial da função das células endoteliais. Isso leva a uma produção reduzida de vasodilatadores (prostaglandinas e óxido nítrico) e liberação melhorada de vasoconstritores (endotelina e tromboxano). Além disso, o fator de crescimento transformador B1, endotelina 1 e a produção de espécies reativas de oxigénio e de azoto também foram implicados [55].

De facto, a nefrotoxicidade reversível aguda foi relatada em 17% dos doentes com transplante renal [56]. A PTDM é outro grande efeito adverso do tacrolímus e é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares que, em um estudo, ocorreu em 29,5% de recetores de transplante renal [57]. Os fatores de risco para PTDM após o transplante renal incluem idade elevada, etnia negra, infeção por hepatite C e administração concomitante de doses altas de esteroides [58].

A neurotoxicidade devido ao tacrolímus pode variar de sintomas leves, como cefaleias e tremor, a efeitos mais graves, como convulsões e coma [59,60].

Outros efeitos adversos incluem alopecia e desequilíbrios eletrolíticos, como hipercaliémia e hipomagnesémia [61,62]. Os efeitos cardiovasculares, como hipertensão e hiperlipidémia, e efeitos cosméticos, como hiperplasia gengival e hirsutismo, frequentemente associados à ciclosporina, são menos frequentes com tacrolímus e modestas melhorias clínicas podem ocorrer com a mudança para tacrolímus [63].

A infeção por poliomavírus BK ocorre em até 10% dos doentes que foram sujeitos a transplante renal, causando perda prematura de transplante [64]. O tacrolímus ativa a replicação deste vírus nas células epiteliais tubulares renais [65].

Através dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados médicos conseguiu-se prolongar a sobrevivência pós-transplante, conduzindo-se paralelamente a um aumento de complicações a longo prazo, como o aparecimento de cancro [66].

1.2. Cancro induzido por fármacos

Tendo em consideração que os fármacos são substâncias que são biologicamente e quimicamente ativas e que são administrados em doses destinadas a alterar os processos fisiológicos ou patológicos em seres humanos, não é surpreendente que os efeitos secundários sejam comuns. Os efeitos adversos agudos sempre foram uma grande preocupação para aqueles que desempenham funções de *marketing*, prescrição, consumo ou regulação e, por essa razão, eles geralmente são bem documentados através de estudos de toxicidade e ensaios clínicos. Os efeitos secundários a longo prazo, incluindo o cancro, são muito mais difíceis de avaliar e ainda permanecem em grande parte desconhecidos. Existe assim a recomendação de qualquer fármaco só dever ser usado quando necessário, além disso deve-se sempre optar pela dose eficaz mais baixa e o tratamento deve ser instituído pelo menor período de tempo necessário para alcançar o resultado desejado [67]. Os profissionais de saúde têm um papel importante na prevenção de doenças induzidas por fármacos (incluindo o cancro), alertando para novos riscos

iatrogénicos, incentivando estudos epidemiológicos para detetar e esclarecer os riscos, pesando os riscos contra os benefícios em casos individuais e adotando uma posição crítica ao exigir evidência objetiva de benefícios antes de incorporar um fármaco na prática clínica.

1.2.1. Indução do cancro e transplantação/imunossupressão

Um estudo retrospectivo mostrou que os doentes alvo de transplante renal, aos quais estava a ser administrada prednisolona, azatioprina e ciclosporina apresentavam um risco de carcinoma de células escamosas que era três vezes maior que o risco entre aqueles que receberam apenas prednisolona e azatioprina [68]. Um outro estudo prospetivo e randomizado, com a duração de cinco anos, mostrou que os regimes de ciclosporina de baixa dose foram associados a uma menor incidência de tumores que a terapia padrão [69]. O risco entre doentes com transplantes cardíacos, que geralmente recebem níveis mais elevados de terapia imunossupressora que outros doentes transplantados, é três vezes mais elevado que o risco entre os que receberam transplante renal [68]. Doentes com transplantes de fígado, que frequentemente recebem níveis mais baixos de terapia imunossupressora que outros doentes transplantados, apresentam também um menor risco de carcinoma da pele [70].

Na Tabela 1, que se encontra de seguida, resume-se alguns aspetos relevantes neste contexto referentes a diversos fármacos imunossupressores.

Tabela 1: Fármacos imunossupressores, modo de ação, efeitos no cancro da pele e na reparação do ADN. Adaptado de Kuschal et al [71].

Fármaco imunossupressor	Ciclosporina	Tacrolímus	Sirolímus	Everolímus	Azatioprina
	Inibidor da Calcineurina		Inibidor de mTOR		Análogo da purina
Modo de ação	Evita a ativação de fatores de transcrição. Necessário para resposta imune e para transcrição de citocinas pró-inflamatórias. As diferenças entre CsA e tacrolímus relacionam-se à potência de inibição da calcineurina, à interação mitocondrial e aos efeitos colaterais clínicos		Bloqueia a sinalização mTOR. Necessário para progressão do ciclo celular, proliferação de linfócitos e produção de anticorpos	Bloqueia a expressão de MMP1 induzida por UV (envelhecimento prematuro da pele)	Bloqueia a proliferação de células T e B. Bloqueia transcrição devido a lesões de DNA induzidas por UVA
Efeito no risco do cancro da pele	Aumento de 200 vezes no cancro de pele Aumento de 65 vezes no cancro de células escamosas	Menor em comparação com CsA em OTRs jovens	Menor em comparação com CNI (50-60%). Inibe o crescimento de tumores iniciados		Menor em comparação com CNI (cerca de três vezes)
Efeito na reparação do ADN	Inibe NER via Calcineurina <i>Downregulates</i> XPA, XPG, pol β , p53	Desconhecido	Inibe NER-TCR (modelo de levedura) Suprime a reparação da quebra da cadeia dupla	Nenhuma inibição do NER	Diminui NER de lesões de DNA induzidas por UV (avaliadas por UDS)

CNI, inibidor da calcineurina; CsA, Ciclosporina; OTRs, recetores de transplante de órgãos; NER, reparação de excisão de nucleotídeos; pol β , polimerase beta; mTOR, alvo mamífero de rapamicina; MMP, metaloproteinases da matriz; TCR, reparação acoplada à transcrição; UDS, síntese de ADN não programada.

2. Objetivos

As melhorias cirúrgicas e o surgimento de novos fármacos imunossupressores foram preponderantes para o aumento muito significativo da sobrevivência a curto prazo após o transplante de órgãos sólidos.

Como resultado da melhoria em termos de sobrevivência, é também expectável que muitos médicos possam encontrar doentes transplantados com complicações a longo prazo. Por

exemplo, o tratamento imunossupressor requerido a longo prazo leva à modificação do sistema imunológico, o que parece estar associado a um risco aumentado de vários tipos de cancro.

O cancro é uma importante fonte de morbidade e mortalidade após o transplante de órgãos sólidos. O risco geral de cancro é aumentado entre duas e três vezes em comparação com a população geral da mesma idade e sexo. Os doentes que recebem transplantes de órgãos sólidos apresentam, geralmente, taxas de cancro semelhantes a pessoas não transplantadas de 20 a 30 anos de idade e o risco é inversamente relacionado com a idade, com os recetores mais jovens a experimentarem um aumento relativo muito maior do risco em comparação com os doentes de maior idade (risco aumentado em 15-30 vezes para crianças, mas duas vezes para aqueles transplantados com mais de 65 anos) [72]. O risco de cancro de pós-transplante aumentou ~40% para aqueles com cancro prévio, um outro fator preponderante para o aumento da incidência de cancro foi pertencer à raça caucasiana. Em geral, os diabéticos podem sofrer menos tipos de cancro, mas isso pode ser devido ao risco competitivo de uma carga aumentada de doenças cardiovasculares (ou seja, os diabéticos podem ser mais propensos a doenças cardíacas antes de desenvolverem cancro).

No entanto, o risco varia de acordo com a localização do cancro e, ao aplicar evidências na prática clínica, é sensato estar ciente de que quando se pensa em risco absoluto, mesmo um pequeno aumento de risco relativo para um cancro comum pode ser mais importante que um grande risco relativo para um cancro incomum. As razões para o risco aumentado da maioria dos cancros após transplante são provavelmente devido à interação de vários fatores: o órgão transplantado, a exposição a infeções virais, carga total e duração da imunossupressão, e talvez os componentes específicos do regime imunossupressor [73].

Assim, o presente trabalho procurou avaliar a evidência clínica existente sobre a causalidade entre a utilização de agentes imunossupressores e a incidência de cancro, focando-se especificamente no tacrolímus. Portanto, os objetivos específicos passam por responder às seguintes questões:

- i) a utilização do tacrolímus aumenta a incidência do cancro de modo significativo?
- ii) a utilização do tacrolímus conduz a um aumento significativo de algum tipo particular de cancro?

Caso haja a resposta às perguntas i) e/ou ii) seja afirmativa, também se irá tentar responder à questão iii) o que se pode fazer para diminuir esse efeito nefasto do tacrolímus?

3. Métodos

Este estudo consistiu numa revisão sistemática da literatura existente de modo a identificar correlações entre malignidades e o uso de tacrolímus.

Quanto à estratégia de pesquisa, de modo a se identificarem os artigos relevantes, numa primeira fase efetuou-se uma pesquisa de literatura usando a base de dados PubMed (1985 - 1 de maio de 2017).

Na PubMed, a expressão utilizada na pesquisa foi a seguinte: "(tacrolimus OR FK506 OR calcineurin inhibitor) AND (induced OR promoted OR provoked OR caused OR diagnosed)

AND (cancer OR malignancy OR tumor)”, de modo a potenciar a sensibilidade da pesquisa.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os artigos foram incluídos quando cumpriam os seguintes critérios de inclusão: i) o estudo deve avaliar a relação entre cancro e a administração de tacrolímus; ii) os estudos devem estar publicados em inglês, espanhol ou português; e iii) tanto o resumo como o texto completo devem estar disponíveis. Não houve restrições quanto ao tipo de estudo.

De seguida, organizou-se a apresentação de resultados por relevância e realizou-se um rastreio dos títulos, sendo posteriormente efetuado uma análise dos resumos dos artigos de modo a averiguar-se a relevância da sua inclusão na presente revisão sistémica.

Por fim, analisou-se o texto integral dos artigos, de modo a averiguar se apresentavam dados analisáveis quanto à possibilidade do tacrolímus interferir ou não na indução de malignidades.

Na Figura 1 apresenta-se o fluxograma de seleção dos estudos.

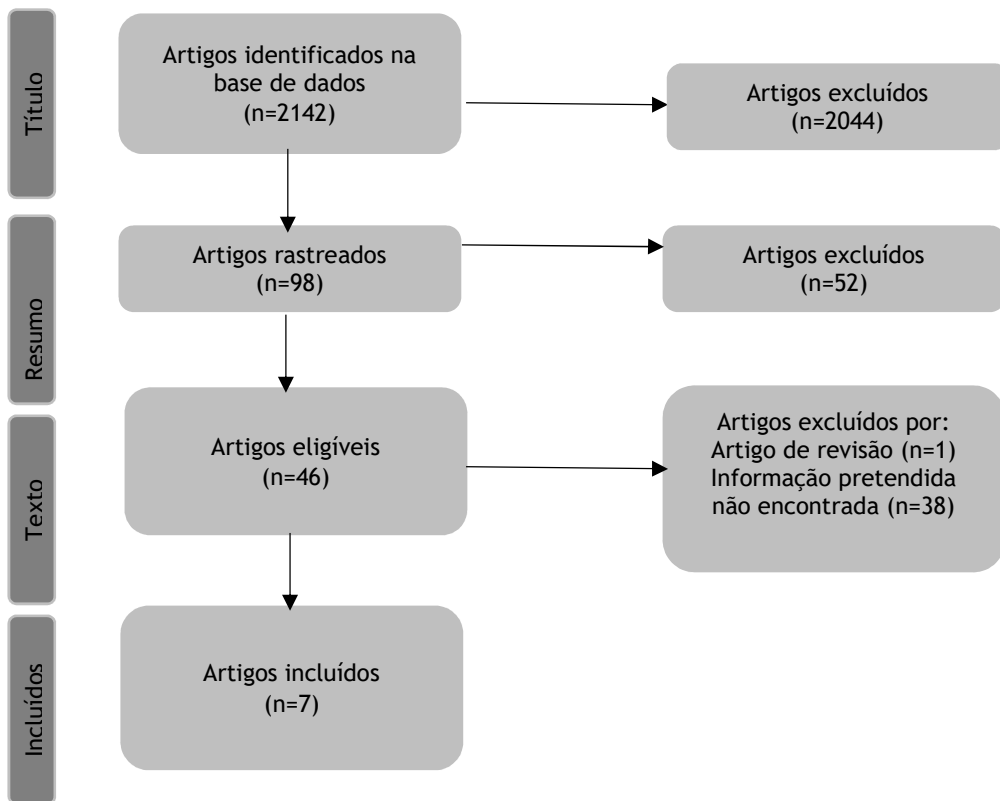


Figura 1: Fluxograma - Métodos de pesquisa

4. Resultados

A pesquisa inicial na PubMed produziu 2142 citações. Um total de 98 citações foram selecionadas inicialmente através da análise no título. De seguida realizou-se uma nova avaliação com base no resumo dos mesmos, no que resultou na permanência de 46 citações, das quais, após análise profunda do seu texto, 39 foram eliminadas, permanecendo 7 citações

para revisão. Os motivos predominantes de exclusão foram o tipo de publicação (por exemplo, revisões ou comentários), e a escassez de dados sobre a utilização de tacrolímus e a incidência de cancro.

Apesar de haver já a publicação de vários artigos na PUBMED que abordam a conexão entre o cancro e a transplantação, ainda poucos abordam a relevância do tacrolímus na incidência do cancro.

Os detalhes básicos dos artigos referidos estão descritos na Tabela 2.

Dos sete artigos que fornecem informação sobre a conexão entre o uso de tacrolímus e o cancro, um dos artigos é referente ao transplante cardíaco [74], três são de transplante hepático [75, 76, 77], e os restantes três são de transplante renal [78, 79, 80]. O artigo de Bernat-García, et al [80] é apenas referente ao cancro cutâneo não melanoma, o artigo de Rodríguez-Perálvez, et al [76] é o único que se refere apenas ao tacrolímus. Não foram encontrados outros artigos que se adequassem aos critérios de inclusão e de exclusão.

Tabela 2: Resumo das características de artigos incluídos na análise, com respetiva referência, tipo de transplante (fígado, renal ou coração), tempo de seguimento, tipo de estudo (retrospetivo/prospetivo), quantidade total de doentes e doentes com tacrolímus, e idade dos doentes na altura do transplante.

Referência	Tipo de Transplante	Seguimento	Tipo Estudo	Pacientes Total (TAC)	Idade
Aberg et al (2008) [75]	TH	6,3 anos (média)	Retrospetivo	540 (91)	43 (média)
Hsiao & Hsu (2014) [78]	TR	Doentes internados de 2000 a 2008, seguimento até 2010	Retrospetivo	642(183)	43,2 (média)
Crespo-Leiro et al (2008) [74]	TC	5,2 anos (mediana) 5,8 anos (média)	Retrospetivo	3393 (743)	51,4 (média)
Bustami et al (2004) [79]	TR	Doentes internados em 1995 até 2002	Retrospetivo	38.191(1597)	ND
Bernat-Garcia et al ^a (2014) [80]	TR	6 anos (mediana)	Retrospetivo e prospetivo	289 (192)	52,2 (mediana)
Rodríguez-Perálvez et al (2013) [76]	TH	7,3 anos (mediana)	Prospetivo	493(493)	48 (média)
Carenco et al (2015) [77]	TH	8 anos (média)	Prospetivo	465(247)	48,1 (mediana)

^a Estudo referente apenas ao cancro da pele não-melanoma.

TAC, tacrolímus

TH, transplante hepático; TC, transplante cardíaco; TR, transplante renal; ND, não designado.

Quanto ao risco relativo (RR) na incidência de cancro, em comparação com a população geral obteve-se valores de RR=2,32 segundo Aberg, et al [75] e de RR=1,99 (Tabela 3), na comparação com os doentes transplantados que não estavam a ser tratados com tacrolímus, segundo Hsiao & HSU [78]. Nenhum de ambos os valores, referidos anteriormente, foi

considerado estatisticamente significativo.

Uma das limitações mais significativas nesta análise é a pequena dimensão da amostra de doentes a serem tratados com tacrolímus.

Tabela 3: Comparação do risco de incidência de cancro

Artigos	Tipo de Transplante	Risco Relativo	Comentário
Aberg et al (2008) [75]	TH	RR=2.32	Risco relativo foi medido tendo em conta a população geral. 91 dos doentes a ser tratados com tacrolímus, 3 (3%) tiveram cancro pós-transplante. O conjunto de doentes com tacrolímus constituíram 17% dos doentes a ser seguidos, e 8% dos doentes com cancro diagnosticado.
Hsiao & Hsu (2014) [78]	TR	RR=1.99	Risco relativo foi comparado entre doentes sobre medicação em tacrolímus Vs doentes sem tacrolímus. 183 doentes a serem tratados com tacrolímus, 22 (12%) tiveram cancro pós-transplante.

Na comparação entre os inibidores da calcineurina (ciclosporina versus tacrolímus) a diferença mais significativa apresentada foi referida por Bustami et al [94], o qual demonstrou que quando se utiliza terapia de indução, o risco de desenvolver cancro não foi significativamente maior para aqueles que receberam como terapia de manutenção tacrolímus versus ciclosporina. No entanto, entre os que não receberam indução, o risco de desenvolver cancro foi significativamente menor para aqueles que receberam tacrolímus de manutenção em comparação com aqueles que receberam ciclosporina de manutenção. Segundo Aberg et al [75] o RR de tacrolímus quando comparado com a ciclosporina foi de 0,8, quanto a tipos de cancro não houve casos suficientes para comparar o RR para o cancro de pele, no caso de linfomas foi de 0,89 e nos restantes foi de 1,61.

Quanto à relação entre o uso de tacrolímus e a incidência de cancros específicos, apenas no artigo de Crespo-Leiro, et al [74] houve indícios de uma diminuição na incidência de cancro da pele provocada pelo mesmo tacrolímus, no entanto após se realizar uma análise multivariada, concluiu-se que essa diminuição não era estatisticamente significativa.

Tabela 4: Valores de Risco Relativo, tendo como valor de comparação os inibidores mTOR

Terapia Imunossupressora	Risco Relativo
Inibidores mTOR	1 (Valor de Referência)
tacrolímus	1.85
ciclosporina	1.41
azatioprina	1.76

Segundo o artigo de Bernat-García et al [80], o tacrolímus foi o imunossupressor com um RR mais elevado de induzir cancro da pele não-melanoma, quando comparado com os inibidores mTOR (mTORi).

Os artigos de Rodríguez-Perálvarez et al [76] e Carencó et al [77] são ambos artigos que demonstram a importância do doseamento do tacrolímus. O artigo de Rodríguez-Perálvarez et al apresenta como conclusão que um valor de concentração mínima superior a 20 ng/ml nos

primeiros 15 dias após o transplante é um fator estatisticamente significativo no aumento da mortalidade, particularmente devido a eventos cardiovasculares, infeções e malignidades [76].

5. Discussão

As taxas de sobrevivência de longo prazo para todos os transplantes de órgãos sólidos não mudaram significativamente nos últimos 20 anos, ao contrário das taxas de sobrevivência a curto prazo, as quais tiveram um incremento colossal. Como a sobrevivência a curto prazo é excelente neste momento, os especialistas em transplantes e as autoridades reguladoras terão que se focar mais nos objetivos de longo prazo, tendo que melhorar quer o atendimento ao doente quer o trabalho de investigação de modo a alcançar este objetivo [81].

Uma das explicações para a ainda elevada mortalidade a longo prazo pode ser a elevada incidência de malignidades, como por exemplo, cancro [82]. Os fármacos imunossupressores utilizados são apontados como uma das causas visto que a associação entre imunossupressão e oncogénese está bem estabelecida, isto porque a integridade do sistema imune é uma das defesas contra o cancro [83]. Em estadios iniciais de carcinogénese, vários componentes do sistema imunitário encontram-se capacitados para localizar e destruir células tumorais, atrasar a progressão de tumores e prevenir a invasão vascular e metástases. O sistema imunitário também permite para o controlo viral de infeções relacionadas com o cancro. Modelos animais com função deficiente de células *natural killer* e/ou células T apresentam um aumento do risco e agressividade dos tumores, sugerindo um efeito cumulativo promotor de cancro [84].

Evidências de estudos em animais sugerem que os CNIs têm potencial carcinogénico, possivelmente devido à ativação da via Ras [85], indução de crescimento tumoral e potencial metastático através da ativação do TGF- β 1 [86,87] e interrupção da angiogénese e apoptose [88-90]. Os resultados obtidos vêm em concordância com isso, havendo um risco relativo na incidência de cancro, em comparação com a população geral, de 2,32 [75] a 1,99 [78].

De acordo com os resultados apresentados, na comparação de tacrolímus com a ciclosporina [75], as diferenças em termos de RR parecem não ser significativas. A diferença mais significativa entre os CNIs refere-se aos doentes que não receberam indução, em que o risco de desenvolver cancro foi significativamente menor para aqueles que receberam tacrolímus de manutenção em comparação com aqueles que receberam ciclosporina de manutenção. Uma possível explicação para a menor incidência de cancro em doentes que estejam a ser tratados com tacrolímus pode ser explicada pelo incremento da velocidade de transcrição de TGF- β 1, apesar de ocorrer este incremento quer para o tacrolímus quer para a ciclosporina; ainda assim estudos comparativos sugerem que seja mais prevalente com a ciclosporina [91].

Quanto à relação entre o uso de tacrolímus e a incidência de cancros específicos, os resultados parecem contraditórios [74,80].

A introdução do tacrolímus na prática clínica, sem dúvida, melhorou a sobrevivência do doente após o transplante de órgãos sólidos. No entanto, este fármaco é caracterizado por uma margem terapêutica estreita, uma elevada variabilidade farmacocinética inter e intra-

individual, incluindo uma biodisponibilidade oral irregular e uma série de efeitos adversos graves [36,81].

Há estudos a demonstrar uma relação entre elevados níveis de ciclosporina e uma maior incidência de cancro [68], Rodríguez-Perálvarez et al [76] e Carencó et al [77], demonstram que o mesmo se podia aplicar no caso do tacrolímus, pois concentrações mínimas superiores a 20 ng/ml nas duas primeiras semanas após o transplante parecem ser sugestivas de um aumento da mortalidade, incluindo devido a malignidades [76]; foi também demonstrado que uma concentração mínima média anual superior a 8 ng/ml durante o primeiro ano após o transplante e superior a 7 ng/ml durante os 3 anos após o transplante aumenta significativamente a incidência de cancro [77].

Dada a alta variabilidade nos níveis sanguíneos e a resposta clínica após a administração de doses fixas de tacrolímus, vários estudos foram realizados recentemente para encontrar a dose ideal de tacrolímus e assim minimizar a sua toxicidade e melhorar sua relação risco/benefício [84].

Vários estudos encontraram uma estreita correlação entre os parâmetros farmacocinéticos do tacrolímus e o desfecho clínico [85,86]. No entanto, apesar do uso prolongado do fármaco na prática clínica, a melhor maneira de usar o tacrolímus ainda é uma questão de intenso debate [87,88].

O início da era genómica gerou novas áreas de investigação, como a farmacogenética, que estuda a variabilidade da resposta aos fatores genéticos envolvidos nos processos responsáveis pela farmacocinética e/ou mecanismos de ação de um fármaco no organismo [89-91].

Esta variabilidade parece estar correlacionada com a presença de polimorfismos genéticos, onde, por exemplo, alguns dos genes que codificam para as enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos de fases I e II apresentam, em pelo menos 1-2% da população, variantes alélicas [92,93].

Essas variantes podem codificar para diferentes isoformas moleculares da mesma proteína e, na maioria dos casos, consistem em polimorfismos de nucleotídeos únicos, que podem determinar a produção de isoformas que diferem por um único aminoácido [94].

As variações na sequência de DNA de genes que codificam para enzimas metabolizadoras de fármacos podem causar diferenças fenotípicas significativas na sua expressividade e atividade [95-97].

As implicações clínicas dos polimorfismos genéticos podem incluir outros aspetos da biodisponibilidade e eliminação do fármaco, bem como a farmacodinâmica do fármaco e / ou seus metabolitos e o índice terapêutico. Apesar dos muitos polimorfismos genéticos, apenas um pequeno número deles tem consequências clinicamente significativas em termos de metabolismo farmacológico. Isso ocorre principalmente quando duas condições coexistem: a via metabólica relacionada é a única via para a biotransformação do fármaco e o fármaco tem um índice terapêutico estreito.

Por todas estas razões, a pesquisa de farmacogenética começou a aprofundar as

abordagens de genotipagem que podem ajudar a otimizar a administração e manutenção de tacrolímus, para atingir as concentrações alvo mais rápidas e para limitar suas reações adversas relacionadas com a dose [98].

Estes dados vêm demonstrar a importância na monitorização da concentração do tacrolímus e que a comunidade médica deve procurar realizar alterações nos protocolos da imunossupressão utilizados, procurando reduzir as concentrações máximas atingidas.

Uma das possíveis soluções para este problema pode passar pela utilização de mTORi, havendo estudos em humanos a demonstrar que fármacos como o sirolímus e everolímus, exercem efeitos antineoplásicos por múltiplos mecanismos: antiangiogénese, inibição da replicação celular, inibição da interleucina-10 e a indução da apoptose [99,100]. Nos últimos anos, tem havido uma crescente apreciação do potencial das terapias anticancerígenas específicas de mTORi. Estes fármacos demonstraram benefícios claros em certos tumores, tais como linfomas e carcinomas de células renais [101]. Recentemente, um estudo prospetivo randomizado [102], demonstrou que o uso concomitante de tacrolímus com sirolímus é seguro, além disso já há estudos a demonstrar que em comparação com a terapia convencional baseada em CNI, uma dose baixa de sirolímus combinada com um CNI foi associada a uma diminuição do risco de cancro pós-transplante em recetores de transplante renal. Consequentemente, foi proposto um conceito de prevenção de cancro *de novo* usando um inibidor de sinal de proliferação de baixa dose, como o sirolímus, para recetores de transplante renal [103].

Assim sendo, uma imunossupressão tendo como base uma terapia com um mTORi e tacrolímus em dose baixa é uma opção interessante para se fazer frente a este nefasto evento adverso do tacrolímus assegurando, em simultâneo, baixos níveis de rejeição aguda ao transplante.

5.1. Limitações do projeto

O trabalho realizado teve como principais limitações a escassez de publicações encontradas que relacionem o uso de tacrolímus com a incidência de cancro, e a maioria dos artigos abordam a terapia imunossupressora em conjunto sem dar o devido detalhe a cada um dos imunossupressores. Além disso, a maioria desses estudos apresenta amostras de pequena dimensão.

Além disso, a maioria dos estudos considerados eram retrospectivos e, por isso, o acesso a informações essenciais para se efetuar uma análise multivariada fica facilmente comprometida. Isto porque, outras variáveis que afetam a incidência do cancro, tais como a idade, raça e hábitos tabágicos são características a ter-se em consideração.

Uma das soluções para estes problemas, potencialmente, poderia passar pelo recurso a mais bases de dados. O recurso a apenas uma base de dados poderá não ter sido a metodologia mais adequada.

6. Conclusão

Tendo como finalidade realizar um estudo sobre a, foi realizada uma pesquisa na PUBMED de modo a serem encontrados artigos que abordam esta mesma relação.

Após análise dos resultados obtidos foi possível averiguar que a relação entre o uso de tacrolímus e a incidência de cancro não é clara; os únicos valores estatisticamente significativos, que apoiam esta relação, foram obtidos quando se comparou diferentes níveis de concentração do fármaco, com os doentes com níveis de concentração mais elevados a apresentarem maior suscetibilidade a este tipo de malignidade. Assim sendo, concluiu-se que esta causalidade tem como génese os níveis séricos de tacrolímus, podendo esse risco ser reduzido através da implementação da dosagem mínima, evitando altos níveis de concentração, sobretudo nos primeiros 15 dias após a realização do transplante.

Conclui-se assim que a comunidade médica deve conduzir mais investigação clínica neste contexto.

7. Bibliografia

- [1] Meirelles RF, Salvalaggio P, de Rezende MB, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein*. 2015;13(1):149-152.
- [2] Starzl TE, Putnam CW, Koep LJ. Current status of liver transplantation. *South Medical J*. 1977;70(4):389-390.
- [3] Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2(8151):1033-1036.
- [4] Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-383.
- [5] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-2614.
- [6] U.S. Department of Health and Human Services 2008 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD, 1998-2007.
- [7] Penninga L, Wettergren A, Chan AW, Steinbrüchel DA, Gluud C. Calcineurin inhibitor minimisation versus continuation of calcineurin inhibitor treatment for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD008852.
- [8] Ponticelli C. Present and future of immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:2439-2440.
- [9] Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg*. 1976;184:565-573.

- [10] Starzl TE, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Stieber A, et al. Liver transplantation: an unfinished product. *Pt 2 Transplant Proc.* 1989;21(1):2197-2200.
- [11] Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc.* 1987;19:1284-1286.
- [12] Thomson AW. FK-506 enters the clinic. *Immunol Today.* 1990;11(2):35-36.
- [13] Lamb KEL, Sundus A, Meier-Kriesche, Herwig-Ulf. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450-462.
- [14] Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant.* 2011;11: 1226-35.)
- [15] Li C-J, Li L. Tacrolimus in preventing transplant rejection in Chinese patients - optimizing use. *Drug Design, Development and Therapy.* 2015;9:473-485.
- [16] Rath T. Tacrolimus in transplant rejection. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013;14:115-122.
- [17] Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin Chem.* 1993;39(11 Pt 1):2219-2228.
- [18] Meingassner JG, Stutz A. Immunosuppressive macrolides of the type FK 506: a novel class of topical agents for treatment of skin diseases? *J Invest Dermatol.* 1992;98(6):851-855.
- [19] Easton JB, Houghton PJ. Therapeutic potential of target of rapamycin inhibitors. *Expert Opin Ther Targets.* 2004;8(6):551-564.
- [20] Graziani EI. Recent advances in the chemistry, biosynthesis and pharmacology of rapamycin analogs. *Nat Prod Rep.* 2009;26(5):602-609.
- [21] Lang P, Baron C. Molecular mechanisms of immunosuppressive chemical agents recently introduced in clinical transplantation protocols. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2050-4.
- [22] **Base de dados: Infomed**
<http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php> (acedido em 7 de setembro de 2017)
- [23] **Adoport**
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46673&tipo_doc=rcm
(acedido em 11 de junho de 2017)
- [24] **Advagraf**
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000712/human_med_000629.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (acedido em 7 de setembro de 2017)
- [25] **Envarsus**
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002655/human_med_001779.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
(acedido em 11 de junho de 2017)
- [26] **Modigraf**
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000954/human_med_000908.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (acedido em 7 de setembro de 2017)
- [27] **Prograf**

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29488&tipo_doc=rcm
(acedido em 7 de setembro de 2017)

[28] Tacni

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48574&tipo_doc=rcm
(acedido em 7 de setembro de 2017)

[29] Tacrolimus Generis

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53453&tipo_doc=rcm
(acedido em 7 de setembro de 2017)

[30] Tacrolimus Stada

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51807&tipo_doc=rcm
(acedido em 7 de setembro de 2017)

[31] Protopic

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000374/human_med_001000.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (acedido em 7 de setembro de 2017)

[32] Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J. Hepato.* 2015;62:S170-85.

[33] Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. Drug Metab. Dispos.* 2006;34:836-47.

[34] Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, et al. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J. Biol. Chem.* 1993;268:6077-80. [PubMed]

[35] Vanhove T, Annaert P, Kuypers DR. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab Rev.* 2016;48(1):88-112.

[36] Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs.* 2003;63(12):1247-1297.

[37] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(6):404-430.

[38] Federico S, Carrano R, Sabbatini M, et al. Sublingual administration improves systemic exposure of tacrolimus in kidney transplant recipients: comparison with oral administration. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(7):651-657.

[39] Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(2):111-180.

[40] Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant.* 2005;5(6):1383-1391.

[41] Macphee IA, Fredericks S, Mohamed M, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5*1 allele predicts low dose-normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. *Transplantation.* 2005;79(4):499-502.

[42] Turolo S, Tirelli AS, Ferrareso M, et al. Frequencies and roles of CYP3A5, CYP3A4 and

ABCB1 single nucleotide polymorphisms in Italian teenagers after kidney transplantation. *Pharmacol Rep.* 2010;62(6):1159-1169.

[43] Yaowakulpatana K, Vadcharavivad S, Ingsathit A, et al. Impact of CYP3A5 polymorphism on trough concentrations and outcomes of tacrolimus minimization during the early period after kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(3):277-283.

[44] Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of CYP3A5*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(1):38-48.

[45] Anglicheau D, Legendre C, Thervet E. Pharmacogenetics of tacrolimus and sirolimus in renal transplant patients: from retrospective analyses to prospective studies. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2142-2144.

[46] Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation.* 1997;63(7):977-983.

[47] Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation.* 2000;69(5):834-841.

[48] Gonwa T, Mendez R, Yang HC, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation.* 2003;75(8):1213-1220.

[49] Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999;67(3):411-415.

[50] Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ.* 2005;331(7520):810.

[51] Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 1:i7-11.

[52] Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1506-1514.

[53] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2326-2333.

[54] Stratta P, Canavese C, Quaglia M, et al. Posttransplantation chronic renal damage in nonrenal transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68(4):1453-1463.

[55] Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int.* 2005;68(2):898-907.

[56] Katari SR, Magnone M, Shapiro R, et al. Clinical features of acute reversible tacrolimus (FK 506) nephrotoxicity in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 1997;11(3):237-242.

- [57] Weng LC, Chiang YJ, Lin MH, et al. Association between use of FK506 and prevalence of post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2014;46(2):529-531.
- [58] Demirci MS, Toz H, Yilmaz F, et al. Risk factors and consequences of post-transplant diabetes mellitus. *Clin Transplant.* 2010;24(5):E170-177.
- [59] Toledo Perdomo K, Navarro Cabello MD, Perez Saez MJ, Ramos Perez MJ, Aguera Morales ML, Aljama Garcia P. Reversible acute encephalopathy with mutism, induced by calcineurin inhibitors after renal transplantation. *J Nephrol.* 2012;25(5):839-842.
- [60] Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2426-2432.
- [61] Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T, et al. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(2):444-450.
- [62] Ushigome H, Yoshimura N, Okamoto M, et al. Two cases of tacrolimus-induced alopecia following kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(7):2885-2886.
- [63] Krejci K, Tichy T, Bachleda P, Zadrazil J. Calcineurin inhibitor-induced renal allograft nephrotoxicity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(4):297-306.
- [64] Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(8):647-654.
- [65] Hirsch HH, Yakhontova K, Lu M, Manzetti J. BK Polyomavirus replication in renal tubular epithelial cells is inhibited by sirolimus, but activated by tacrolimus through a pathway involving FKBP-12. *Am J Transplant.* 2016;16(3):821-832.
- [66] Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012; 18:1277-1289.
- [67] Hoover R., Fraumeni J.F. Drug-induced cancer. *Cancer.* 1981;47:1071-1080.
- [68] Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
- [69] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623-8.
- [70] Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Nonlymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1172-81.
- [71] Kuschal C, Thoms K, Schubert S, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol.* 2012; 21 (1): 2.
- [72] Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7(9):2140-51.

- [73] Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the Transplant Recipient. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2013;3(7):a015677.
- [74] Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. American Journal of Transplantation. 2008; 8: 1031-1039.
- [75] Åberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, et al. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: A population-based study. Liver Transpl. 2008; 14: 1428-1436.
- [76] Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. J Hepatol. 2013;58:262-270.
- [77] Carencó C, Faure S, Herrero A, et al. Incidence of solid organ cancers after liver transplantation: comparison with regional cancer incidence rates and risk factors. Liver Int. 2015;35:1748-1755.
- [78] Hsiao FY, Hsu WW. Epidemiology of post-transplant malignancy in Asian renal transplant recipients: a population-based study. Int Urol Nephrol 2014; 46:833-838.
- [79] Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, et al. Immunosuppression and the Risk of Post-Transplant Malignancy Among Cadaveric First Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. 2004; 4: 87-93.
- [80] Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell J, et al. Papel de los nuevos agentes inmunosupresores en el cáncer cutáneo no melanoma en pacientes trasplantados renales. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:940-946.
- [81] Alberu J. Clinical insights for cancer outcomes in renal transplant patients. Transplant. Proc. 2010;42:S36-S40.
- [82] Datta D, Contreras AG, Basu A, et al. Calcineurin inhibitors activate the proto-oncogene Ras and promote protumorigenic signals in renal cancer cells. Cancer Res 2009; 69: 8902-9.
- [83] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. Nature 1999; 397: 530-4.
- [84] Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. Transplantation 2003; 76: 597-602.
- [85] Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. J Invest Dermatol 2005; 125: 1020-5.
- [86] Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. Nat Med 2002; 8: 128-35.
- [87] Koehl GE, Andrassy J, Guba M, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. Transplantation 2004; 77: 1319-26.
- [88] Mohammed MA, Robertson H, Booth TA, et al. TGF-beta expression in renal transplant biopsies: A comparative study between cyclosporin-A and tacrolimus. Transplantation

2000;69:1002-1005.

[89] Undre NA, Stevenson P, Schäfer A. Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects. *Transplant Proc.* 1999;31:215-245.

[90] Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant.* 2008;13:5-10.

[91] Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:374-384.

[92] Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, et al. *Iran J Basic Med Sci.* 2011;14:485-498.

[93] McCarthy JJ, Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat Biotechnol.* 2000;18:505-508.

[94] McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8:371-382.

[95] De Gregori M, Allegri M, De Gregori S, Garbin G, Tinelli C, Regazzi M, Govoni S, Ranzani GN. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *Curr Drug Metab.* 2010;11:276-282.

[96] Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Intronic polymorphisms of cytochromes P450. *Hum Genomics.* 2010;4:402-405.

[97] Kalow W. The Pennsylvania State University College of Medicine 1990 Bernard B. Brodie Lecture. Pharmacogenetics: past and future. *Life Sci.* 1990;47:1385-1397.

[98] Murray B, Hawes E, Lee RA, Watson R, Roederer MW. Genes and beans: pharmacogenomics of renal transplant. *Pharmacogenomics.* 2013;14:783-798.

[99] Kauffman H.M., Cherikh W.S., Cheng Y., Hanto D.W., Kahan B.D. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation.* 2005;80:883-889.

[100] Yakupoglu YK, Buell JF, Woodle S, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy. III. Sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy. *Transplant Proc.* 2006;38:358-361.

[101] Huang Z, Wu Y, Zhou X, et al. Clinical efficacy of mTOR inhibitors in solid tumors: a systematic review. *Future Oncol.* 2015;11:1687-1699.

[102] Kojima CA, Nga HS, Takase HM, Bravin AM, Martinez Garcia MFF, Garcia PD, Contti MM, de Andrade LGM. Sirolimus Associated with Tacrolimus at Low Doses in Elderly Kidney Transplant Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Exp Clin Transplant.* 2017.

[103] Chen, K.H., Lee, C.Y., Wu, F.L., Yang, C.Y., Yeh, C.C., Hu, R.H. et al. De novo cancer avoidance after renal transplantation: a case-control study on low-dose sirolimus combined with a calcineurin inhibitor. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114: 526-531.