



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Papel da quimiocina CXCL12 no Acidente Vascular Cerebral Isquémico - revisão da literatura

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação

Filipa Catarina Bernardino D'Elvas

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

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro de Sousa

Covilhã, outubro de 2013

Dedicatória

À minha família, com especial enfoque à minha avó materna.

*“ (...) tenho em mim todos os sonhos do mundo...”
Fernando Pessoa, in Tabacaria.*

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, por partilhar comigo este gosto pelo AVC e estar sempre ao alcance das minhas expectativas. Por toda a orientação e ajuda facultada, pela sabedoria, pelo encorajamento e dedicação contínua a este projeto, pela inspiração... Pelo exemplo que é enquanto pessoa e profissional. O meu muito obrigado.

Dirijo um especial e profundo agradecimento aos meus pais, Manuel e Maria José, que me possibilitaram a concretização deste sonho, que também é vosso. Agradeço pela educação que me deram, pelos valores que me inculcaram, pela confiança transmitida e pelo esforço constante, nunca me negando nada do que precisei. Por estarem sempre presentes durante o meu percurso académico e em cada escolha que fiz. Pelo grande exemplo que são. Espero um dia vos poder orgulhar como sempre vocês me encheram de orgulho a mim.

Ao meu irmão Henrique por todo o carinho e proteção que incessantemente me cedeu. Por me mimar tanto, por acreditar em mim e me ajudar a ser quem sou. Com certeza não seria a mesma pessoa sem um irmão como tu.

À minha querida avó Maria de Lurdes por fazer com que seja apaixonada por esta área que é o AVC. Por ter tanta garra e carisma, por ser tão determinada e lutadora, por ser uma mulher com “M”, e exemplo disso é o facto de ter superado 3 AVC. Por todos os ensinamentos e conselhos. Enfim, por ser tão importante na minha vida!

Ao meu tio Paulo por estar sempre presente, por acreditar nas minhas aptidões e pela força transmitida.

Ao resto da minha família que, de uma forma ou de outra, cooperou para o meu sucesso.

Aos meus colegas pelo companheirismo durante esta etapa única. De uma forma geral, a todos os meus amigos, que nunca me abandonaram ao longo desta caminhada, por me fazerem acreditar que tudo é passível de ser exequível.

À Faculdade de Ciências da Saúde pela formação que me proporcionou e pelo enriquecimento pessoal, para além do âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

Este documento encontra-se dividido em dois capítulos: o primeiro capítulo incide sob a vertente de investigação e o segundo aponta para a experiência profissionalizante relativa ao estágio realizado na vertente de Farmácia Comunitária, que cessa o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) assume-se, ainda, como a primeira causa de mortalidade e uma das causas primordiais de incapacidade em Portugal. Este problema grave de saúde pública está provido de um enorme impacto pessoal, familiar e social, tornando-o numa doença com elevados custos económicos. A quimiocina CXCL12, originalmente chamada de fator 1 derivado das células do estroma, é um membro da subfamília CXC e encontra-se expressa em todos os tipos de células do Sistema Nervoso Central. Está documentado que após a ocorrência de um AVC Isquémico, os recetores desta quimiocina, portanto o CXCR4 e o CXCR7, estão sobrerregulados no cérebro. A quimiocina abordada demonstrou desempenhar um papel significativo em modelos animais de Acidente Vascular Cerebral Isquémico, contudo o seu papel no Acidente Vascular Cerebral humano é incerto. Investigações neste âmbito, efetuadas em seres humanos, são escassas e apresentam declarações antagónicas acerca de uma quimiocina que parece prometer avanços na clínica da patologia tão fatal nos dias de hoje, que é o AVC. Esta foi a principal motivação para a escolha deste tema para o meu projeto de investigação. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho consistiu na realização de uma revisão da literatura relativa ao papel da quimiocina no Acidente Vascular Isquémico. Para tal, procedeu-se à consulta de várias bases de dados, tais como: Pubmed, Medline, B-on, Web of Science e Web of Knowledge, e jornais como o “Stroke”. Neste contexto, foi passível apurar que os níveis plasmáticos da quimiocina em causa no presente trabalho podem representar um novo biomarcador de um Acidente Vascular Cerebral futuro. No entanto, para além da contribuição da quimiocina CXCL12 para desencadeamento desta patologia, a CXCL12 também é pensada ser um regulador chave na reparação do AVC, onde conceções mais divergentes são aludidas. Por um lado parece desempenhar um papel benéfico de neuroproteção, neurogénese, regeneração neuronal, remielinização, remodelação vascular e angiogénese, que são pré-requisitos importantes para a reparação e regeneração do SNC após a isquémia. Por outro lado é inferido que a quimiocina CXCL12 se encontra associada com a infiltração de leucócitos nas áreas de lesão isquémica e medeia potencialmente a patogénese do AVC isquémico. A correlação entre a extensão da lesão procedente no AVC isquémico e os níveis da quimiocina CXCL12 também não é consensual. Portanto, são propostas algumas questões passíveis de serem fruto de uma investigação futura a fim de procurar saber qual o papel exato desta quimiocina e possivelmente envergar por estratégias farmacológicas nesse sentido. Quem sabe se este poderá ser um alvo para intervenção farmacológica no futuro?

No que diz respeito ao estágio realizado em Farmácia Comunitária, este decorreu com o objetivo de conhecer a realidade da prática profissional do farmacêutico, bem como possibilitar a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. No capítulo II deste documento estão descritas as atividades desenvolvidas no dia a dia da Farmácia Comunitária, bem como a experiência advinda deste estágio.

Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral; Neuroinflamação; Neuroproteção; Extensão da lesão; Biomarcador; Prevenção; Prognóstico.

Abstract

This document is divided into two chapters: the first chapter focuses on the research side and the second point to the professional experience in the Community Pharmacy Internship, which finishes the curriculum of the Master in Pharmaceutical Sciences.

The Cerebral Vascular Accident (CVA) is still assumed as the first cause of mortality and one of the leading causes of disability in Portugal. This serious problem of public health is provided with a huge personal, family and social impact, making it a disease with high economic costs. The chemokine CXCL12, originally called chemokine stromal-derived factor 1 is a member of the CXC subfamily and is expressed in all cell types of the central nervous system. It is documented that after the occurrence of ischemic stroke, this chemokine receptors, CXCR4 and CXCR7, are upregulated in the brain. This chemokine demonstrated plays a significant role in animal models of ischemic stroke; however its role in human stroke is uncertain. Investigations in this area, in humans, is scarce and present conflicting statements about a chemokine that seems promising advances in clinical pathology as fatal, which is stroke . This was the main motivation for choosing this topic for my research project. Thus, the aim of this study consisted of a literature review on the role of chemokine in Ischemic Stroke. To achieve this, we will be consulting various databases, such as PubMed, Medline, B-on, Web of Science and Web of Knowledge and newspapers as the "Stroke". In this context, it was likely established that plasma levels of the chemokine in the present study may represent a new biomarker of a future stroke. However, in addition to the contribution of the chemokine CXCL12 trigger for this disease, the CXCL12 is also thought to be a key regulator in repairing strokes, which are different conceptions, alluded to. On the one hand, it appears to play a beneficial role in neuroprotection, neurogenesis, neuronal regeneration, remyelination, vascular remodeling and angiogenesis, which are important pre-requisites for the repair and regeneration after CNS ischemia. On the other hand, it is inferred that the CXCL12 chemokine is associated with the infiltration of leukocytes in the ischemic areas and potentially mediate the pathogenesis of ischemic stroke. The correlation between the extent of the injury and levels of the chemokine CXCL12 is not a consensus. Therefore, we propose some questions for future research in order to find out what the exact role of this chemokine and possibly wear pharmacological strategies accordingly. Who knows if this can be a target for pharmacological intervention in the future?

With regard to the internship in Community Pharmacy, this took place in order to know the reality of the practice of pharmacy, and to enable the application of the knowledge acquired during the Master in Pharmaceutical Sciences. In Chapter II of this paper there are descriptions of the activities related to the Community Pharmacy, and the experience arising from this internship.

Keywords

Stroke; Neuroinflammation; Neuroprotection; Lesion; Biomarker; Prevention; Prognosis.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimento	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
Capítulo I: Papel da quimiocina CXCL12 no AVC isquémico - revisão da literatura	1
1. Resumo	2
2. Material e métodos	3
3. Contextualização	4
3.1. AVC - Breve história e definição	4
3.2. Epidemiologia na população portuguesa e no mundo	6
3.3. Fatores de risco para o AVC	7
3.4. Biomarcadores sanguíneos para o AVC isquémico	9
3.4.1. Papel das quimiocinas no AVC	11
3.5. Papel da quimiocina CXCL12 no AVC	15
4. Discussão	24
5. Conclusões e perspectivas futuras	27
6. Referências Bibliográficas	28
Capítulo II: Farmácia Comunitária	34
1. Introdução	35
2. Organização da farmácia	36
2.1. História e localização da Farmácia Parente	36
2.2. Horário de funcionamento	36
2.3. Recursos humanos, funções e responsabilidades	37
2.4. Espaço físico da farmácia e divisões funcionais	38
2.5. Recursos informáticos	41
2.6. A farmácia antes da aplicação informática	41
2.7. Legislação farmacêutica	41
2.8. Gestão da qualidade	41
3. Informação e documentação científica	42
3.1. Publicações obrigatórias	42
3.2. A biblioteca básica da farmácia	42
3.3. Centros de informação	42
3.4.	

4.	Medicamentos e outros produtos de saúde	43
4.1.	Regime jurídico dos medicamentos e conceitos importantes	43
4.2.	Identificação das diferentes gamas de medicamentos e produtos de saúde disponíveis na farmácia	45
4.3.	Sistemas de classificação mais utilizados na Farmácia Comunitária	45
5.	Aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks	46
5.1.	Definição de critérios para a seleção de um fornecedor	46
5.2.	Definição de critérios para a aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde	47
5.3.	Realização, receção e conferência de encomendas	47
5.4.	Marcação de preços	49
5.5.	Definição de critérios e condições de armazenamento	50
5.6.	Controlo de prazos de validade	50
5.7.	Processamento de devoluções	51
6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	52
6.1.	A interação com o utente e aspetos éticos associados	52
6.2.	Promoção e aplicação dos princípios da farmacovigilância	53
6.3.	Conservação domiciliária de medicamentos	53
6.4.	Reencaminhamento de medicamentos fora de uso	53
7.	Dispensa de medicamentos	54
7.1.	Prescrição médica - avaliação da sua autenticidade e validade	54
7.2.	Interpretação de símbolos médicos mais comuns	57
7.3.	Comunicação com o utente ou com o prescriptor para esclarecimento de dúvidas relacionadas com a prescrição	57
7.4.	Verificação farmacêutica da receita médica após a dispensa	57
7.5.	Uso do sistema informático aquando da dispensa de medicamentos	58
7.6.	Medicamentos participáveis	58
7.7.	Subsistemas de saúde e entidades participadoras	59
7.8.	Dispensa de produtos ao abrigo do protocolo de prevenção da diabetes	60
7.9.	Dispensa de produtos ao abrigo de outros protocolos	61
7.10.	Dispensa de estupefacientes ou psicotrópicos	61
7.11.	Enquadramento legislativo referente à dispensa de medicamentos genéricos	62
8.	Automedicação	62
8.1.	Distinção entre MSRM e MNSRM	64
8.2.	Identificação dos quadros sintomáticos passíveis de automedicação	64
8.3.	Avaliação dos riscos e benefícios da automedicação	65

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	65
9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	65
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	66
9.3. Produtos dietéticos infantis	67
9.4. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	68
9.5. Produtos homeopáticos	69
9.6. Produtos de uso veterinário	69
9.7. Dispositivos médicos	70
10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	70
10.1. Medição da pressão arterial por métodos automáticos	71
10.2. Medição da glicemia capilar	71
10.3. Medição dos triglicerídeos e do colesterol total	72
10.4. Determinação de parâmetros antropométricos	73
11. Preparação de medicamentos	73
11.1. Material e equipamento de laboratório	74
11.2. Matérias-primas	74
11.3. Bibliografia consultada na preparação de manipulados	75
11.4. Atribuição do prazo de validade	76
11.5. Rotulagem de manipulados	76
11.6. Regime de preços	76
12. Contabilidade e gestão na farmácia de estágio	77
13. Conclusão	80
14. Referências bibliográficas	81
Anexos	86
Glossário	114

Lista de Figuras

Figura 1 - Classificação de AVC em isquémico e hemorrágico e de AIT	5
Figura 2 - Classificação dos recetores das quimiocinas e seus respetivos ligandos	12
Figura 3 - Expressão de CXCR4 nas plaquetas, que na presença de um agonista provoca a libertação da quimiocina CXCL12 contida nos α -granulos plaquetares	22
Figura 4 - A quimiocina CXCL12 derivada das plaquetas na reparação vascular	23

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Definição e classificação dos níveis de pressão arterial (mmHg)	71
Tabela 2 - Critérios para o diagnóstico de diabetes (mg/dL).	72
Tabela 3 - Valores de referência de colesterol total e triglicerídeos (mg/dL)	72
Tabela 4 - Valores de referência dos parâmetros antropométricos (kg/m ²)	73
Tabela 5 - Valores Equipamento mínimo obrigatório para a preparação de manipulados	74

Lista de Acrónimos

AD	Doença de Alzheimer
AHA	Associação Americana do Coração
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AKT	Homólogo do oncogene viral v-akt do timona murino
ALS	Esclerose lateral amiotrófica
AMD3100	Flerixafor
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AR	Artrite reumatóide
ARS	Administração Regional de Saúde
ASA	Associação Americana do AVC
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Code
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BB	Beauty balm
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
cAMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação sobre Medicamentos pertencente à ANF
CETMED	Centro Tecnológico do Medicamento
CIM	Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos
CIMI	Centro de Informação do Medicamento do INFARMED
DAG	Diacilglicerol
DALYs	Disability Adjusted Life Years (medida dos anos vividos com incapacidade)
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de alimentação e veterinária
DVC	Doença cerebrovascular
ERK	Cinases reguladas por sinal extracelular
FC	Farmácia Comunitária
FDA	Food and Drug Administration
FESSPIL	Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios
FGP	Formulário Galénico Português
FP	Farmácia Parente
G-CSF	Fator estimulador de colónias de granulócitos
GDP	Guanosina difosfato
GTP	Guanosina trifosfato
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
IP ₃	Inositol 1,4,5-trifosfato
IRS	Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares
IRC	Imposto sobre o rendimento de pessoas coletivas
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
JAKs	Proteínas janus cinases
JNK	Cinases c-Jun amino-terminal

LACI	Enfarto lacunar
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MAPKs	Proteínas cinases ativadas por mitógenos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MUV	Medicamentos de uso veterinário
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MS	Esclerose múltipla
NFκB	Fator de transcrição nuclear kappa B
NIHSS	Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NPC	Células progenitoras neuronais
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTC's	Over-the-counter
PA	Pressão arterial
PACI	Enfarte parcial da circulação anterior
PCR	Proteína C Reativa
PD	Doença de Parkinson
PIC	Preço impresso na cartonagem
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinase
PLC	Fosfolipase C
POCI	Enfarte da circulação posterior
PRM	Problema relacionado com o medicamento
PT	Prontuário Terapêutico
PyK2	Proteína tirosina cinase 2 beta
PVA	Preço de venda ao armazenista
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
P38	Proteína cinase ativada por mitógeno de 38kDa
RAM	Reação adversa medicamentosa
RCM	Resumo das Características dos Medicamentos
RM	Ressonância Magnética
RNM	Resultado negativo da medicação
SDF-1	Fator 1 derivado das células do estroma (outra denominação da quimiocina CXCL12)
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
STATs	Transdutores de sinais e ativadores de transcrição
TACI	Enfarte total da circulação anterior
TC	Tomografia Computadorizada
UAVC	Unidade de Tratamento de doentes com AVC agudo
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos.
VEGF	Fator de crescimento do endotelial vascular

Capítulo I: Papel da quimiocina CXCL12 no AVC isquémico - revisão da literatura

1. Resumo

A doença cerebrovascular continua a ser a primeira causa de mortalidade e uma causa primordial de incapacidade nas pessoas idosas em Portugal. As sequelas são frequentes e por vezes de uma gravidade considerável, e o impacto na vida do afetado poderá ser de elevada dimensão. Apesar dos avanços recentes que as organizações de cuidados de saúde determinaram, através da adoção do modelo da Unidade de Tratamento de doentes com AVC agudo (UAVC), o AVC continua, ainda, a constituir um grave problema de saúde pública.

A quimiocina CXCL12, constitutivamente expressa em todos os tipos de células do SNC, demonstrou desempenhar um papel significativo em modelos animais de AVC isquémico, mas o seu papel no AVC humano é incerto. Existem evidências registadas na literatura que apontam que esta quimiocina é responsável pela regulação da migração de células estaminais provenientes da medula óssea contribuindo para a neuroregeneração. Contudo, também está descrito que esta desempenha uma função determinante na neuroinflamação procedente da ocorrência de um AVC e consequente neurotoxicidade. Seria importante tentar clarificar o papel desta quimiocina a fim de se poder melhorar a prevenção desta patologia considerada fatal, bem como conseguir-se fomentar o prognóstico dos doentes afetados.

Considerando que o AVC constitui um modelo de doença que tem aspetos especialmente proeminentes e que justificam a sua escolha do tema para este trabalho, e que investigações realizadas neste âmbito revelam-se escassas e contraditórias, reveste-se de extrema importância a execução de estudos adicionais com o objetivo de melhorar os cuidados de saúde prestados ao doente com AVC.

Deste modo, o objetivo a que este trabalho se propôs prendeu-se com a execução de uma revisão bibliográfica à luz do conhecimento atual referente ao papel da quimiocina CXCL12 no AVC isquémico. Esta avaliação incidiu sobre a função do eixo CXCL12-CXCR4 enquanto preditor do AVC e na gestão do diagnóstico e prognóstico da patologia mencionada. A aplicação potencial da modulação da quimiocina CXCL12 no tratamento clínico do AVC também foi abordada. Por último, seria útil a criação de uma proposta relativa a uma base de trabalho a fim de tentar desmistificar o mítico papel da quimiocina CXCL12 no AVC humano.

2. Material e métodos

Para a execução do presente trabalho procedeu-se a uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Medline, B-on (Biblioteca do conhecimento online), Web of Science e Web of Knowledge. Também o jornal “Stroke” foi consultado.

Os termos pesquisados consistiram fundamentalmente em:

- “CXCL12 and Stroke”;
- “SDF-1 and Stroke”;
- “Stroke predictors”
- “Stromal cell derived fator 1 and Stroke”
- “CXCL12 and predictor and stroke”;
- “Chemokine CXCL12 and ischemic Stroke”;
- “Chemokine classification”;
- “Stroke Statistics”;
- “Stroke definition”;
- “Types of stroke”;
- “Cerebrovascular disease and history”;
- “Portugal and Stroke”;
- “Blood biomarkers Stroke”;
- “Biomarkers and Stroke”;
- “Inflammatory markers and Stroke”
- “Cytokines and Stroke”
- “Stroke prevention and CXCL12”;
- “Stroke Prognosis and CXCL12”;
- “Risk factors and Stroke and/or CXCL12”;
- “Stem cells and Stroke”;
- “Inflammation and cerebrovascular disease”;
- “Inflammation and Stroke”
- “Atherosclerosis and Inflammation and Stroke ”
- “CXCL12 and Central Nervous System”;
- “Chemokines and Central Nervous System”;
- “CXCR4 and stem cells”
- “CXCR4 antagonist and Stroke”.

A pesquisa decorreu entre outubro de 2012 a outubro de 2013. Somente trabalhos publicados em inglês foram revistos. Não foi colocada qualquer restrição concernente às datas dos artigos.

3. Contextualização

3.1. AVC - Breve história e definição

As doenças cerebrovasculares (DCV) podem afetar pessoas de todas as faixas etárias, desde recém-nascidos a idosos, independentemente da etnia ou sexo, com consequências devastadoras. Estas constituem uma das principais causas de incapacidade no mundo, representando uma área de verdadeira necessidade clínica não atendida [1].

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é fundamental para a história das DCV [2]. A designação de “AVC” foi provavelmente introduzida na medicina em 1869, por William Cole. Antes de Cole, o termo utilizado para descrever uma lesão cerebral aguda não traumática era “apoplexia” [3]. Este conceito foi observado pela primeira vez por Hipócrates, a cerca de 400 anos AC, e era definido pela sua apresentação clínica como um colapso repentino, uma perda de consciência, a falta de movimento, e incluía uma variedade de patologias, como seja a epilepsia. Um desequilíbrio humoral foi visto como o nexo de causalidade [2-4]. No século 17, Johannes Wepfer, um médico suíço, demonstrou pela primeira vez que a apoplexia era ocasionada por uma hemorragia intracraniana. Thomas Willis, um anatomista Inglês, explorou o papel das artérias cerebrais, e o AVC tornou-se parte integrante das DCV [2]. Por volta do século 19, com fundamento em amplas correlações clínico-patológicas iniciadas na Escola Médica de Paris, uma base vascular foi firmemente estabelecida e o termo “apoplexia” foi abandonado por ter sido considerado demasiado impreciso [2-3]. Embora os médicos do século 19 recorressem uma vasta panóplia de terapias para o AVC, com particular ênfase para a terapia do sangramento, o niilismo foi a abordagem terapêutica que prevaleceu no século 20. Após meados do século 20, C. Miller Fisher reconheceu a importância e a implicação terapêutica da artéria carótida no AVC, e a especialidade de AVC surgiu na medicina. A terapêutica niilista foi abandonada e substituída por um arsenal crescente de intervenções farmacológicas [2]. Durante a década de 1950, os médicos sentiram a necessidade de introduzir uma denotação para caracterizar episódios vasculares temporários de disfunção cerebral e, que portanto, não iriam integrar-se na definição de AVC. O termo inserido foi “acidente isquémico transitório (AIT)” [3-4].

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1970, define AVC como: rápido desenvolvimento de sinais clínicos focais (ou globais) de perturbação da função cerebral, com sintomas que persistem por um período superior a 24 horas ou que conduzem à morte, sem causa aparente para além da vascular. Esta definição, apesar de obsoleta, ainda é utilizada atualmente [3, 5].

Na doença cerebrovascular diagnosticada clinicamente é habitual dividir-se os doentes de acordo com a duração dos sintomas em AIT e em AVC [4]. O fundo patológico do AVC pode ser devido a distúrbios isquémicos da circulação cerebral ou a hemorrágicos, constituindo esta a base da classificação do AVC (Figura 1) [5-6]. Esta distinção, tão importante na gestão do AVC, foi revolucionada pela introdução da Tomografia

Computadorizada (TC) e da Ressonância Magnética (RM), embora a TC seja a técnica de neuroimagem preferencial para fins de diagnóstico [6-7].

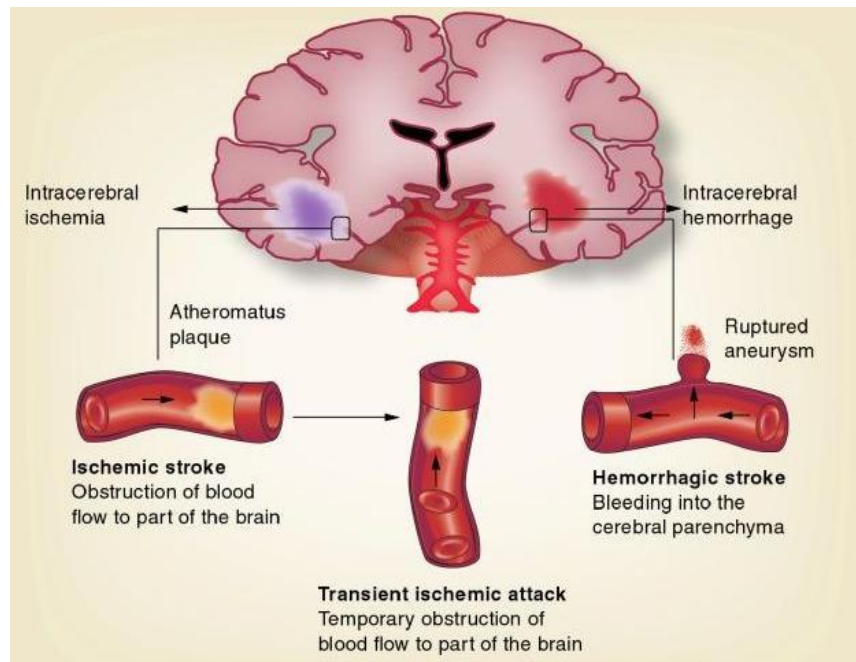


Figura 1 - Classificação de AVC em isquêmico e hemorrágico e de AIT [adaptado de (7)].

O AVC isquêmico é o que se apresenta com maior frequência, sendo responsável por 80% da totalidade dos AVC [5, 7]. Este ocorre como resultado de uma obstrução total ou parcial de um vaso sanguíneo que fornece sangue ao cérebro, reduzindo, assim, a perfusão tecidual [7-8].

O AVC hemorrágico (hemorragia intracerebral ou subaracnoide) provém da rutura de um vaso sanguíneo previamente enfraquecido, quer seja devido a um aneurisma ou a malformações arteriovenosas, constituindo a principal causa desta tipologia de AVC a hipertensão não controlada [8].

O AIT é causado pela formação de um coágulo temporário, sendo designado, por vezes, de mini AVC. Neste último, o défice neurológico persiste por uma duração inferior a 24 horas [9-11].

Estas designações de eventos isquémicos cerebrais com base na duração são, nos dias de hoje, consideradas um tanto ou quanto arbitrárias, gerando alguma controvérsia. Apesar do impacto global e dos avanços na compreensão da fisiopatologia das DCV, o termo “AVC” ainda não é definido de forma consensual a nível da investigação e da prática clínica. Assim, o conselho do AVC da Associação Americana do Coração (AHA)/Associação Americana do AVC (ASA) reuniu-se de forma a elaborar uma definição atualizada de AVC para o século 21, consistente entre os especialistas. Desta forma, a denominação de AVC isquêmico refere-se especificamente ao enfarte focal do Sistema Nervoso Central (SNC), acompanhada de sintomas evidentes. Nesta última designação de AVC isquêmico, a definição foi limitada a isquémia focal, já este grupo de investigadores defende que existem diferenças significativas

no que concerne à fisiopatologia, ao quadro clínico, ao tratamento e ao prognóstico entre a isquémia focal e a isquémia global. Para além disso, também apontam que episódios de disfunção cerebral global raramente provêm de uma DCV [3, 6].

No estudo citado acima considera-se que o critério de inclusão de 24 horas para o AVC é impreciso e enganoso, porque a lesão permanente pode ocorrer muito mais cedo [3]. Anteriormente, considerava-se que os AIT eram devidos a oclusões temporárias. Hoje sabe-se que essa interpretação era demasiado simplista e não traduz a corretamente a realidade. A utilização da RM veio demonstrar que metade dos doentes com sintomatologia clínica de AIT tinham enfartes, tornando incorreto o adjetivo “transitório”. A persistência da sintomatologia parece depender da região onde ocorreu e subordinar-se ao volume de tecido cerebral envolvido no processo, embora não tenha sido possível demonstrar a existência de limiares de separação [4]. Por outro lado, o critério reversibilidade aponta falhas, pois o tecido cerebral que é privado de nutrientes essenciais e de oxigénio pode, excecionalmente, em alguns doentes, sobreviver sem lesão permanente por um período considerável de tempo, de várias horas, ou até mesmo de dias, enquanto na maioria das vezes ocorrem danos irreversíveis (enfarte) [3]. Portanto, o tempo de duração dos sintomas transitórios não permite discriminar por si só no que respeita à presença ou não de enfarte, embora a reversibilidade passe a ser rara após a persistência de sintomas para além dos 200 minutos, porém não pode ser excluída a sua existência [4].

3.2. Epidemiologia na população portuguesa e no mundo

O AVC é uma doença com enorme impacto pessoal, familiar e social [9]. Constitui a principal causa de morte e uma das primeiras causas de incapacidade permanente em Portugal, e é a segunda causa mais comum de mortalidade no mundo [5, 8, 13-14]. A sua prevalência na população é crescente devido ao aumento da esperança média de vida e à crescente ocorrência de outros fatores de risco vasculares [12, 15-16]. De acordo com as estatísticas da AHA publicadas no presente ano, o aumento da idade, as pessoas de raça negra e indivíduos com baixos níveis educacionais apontam para uma maior prevalência de AVC [16-17]. Portanto, uma vez que o AVC apresenta uma frequência superior nas idades mais avançadas e as tendências demográficas caminham no sentido do envelhecimento da população, os cuidados de saúde são cada vez mais necessários quer ao nível de quantidade como em qualidade. Visto que estes absorvem uma considerável proporção dos orçamentos dos sistemas de saúde nacionais, justificam uma preocupação crescente por parte dos responsáveis [10].

Dados provenientes do *Framingham Heart Study* demonstraram que, em comparação com os homens caucasianos, as mulheres caucasianas entre os 45 e os 84 anos de idade, têm menor risco de sofrer AVC, mas esta associação é revertida em idades mais avançadas. Um estudo de base populacional sobrevivendo da Suécia relatou que as mulheres manifestavam menor incidência de AVC do que os homens para o intervalo de idades compreendido entre os 55 e os 64 anos. Contudo, no intervalo de idades dos 75 até aos 85 anos verificou-se a

associação inversa. Outros estudos encontraram um risco superior de AVC em homens que persiste ao longo da vida, ou que diminui, mas não reverte com a idade [16-17].

Portugal ocupa um dos lugares cimeiros no que diz respeito à importância da doença cerebrovascular. A doença cerebrovascular é, ainda, responsável por uma parte significativa dos anos vividos com incapacidade/*Disability Adjusted Life Years* (DALYs), pelo que a sua prevenção é verdadeiramente indispensável para atenuar esse determinante da qualidade de vida. O nosso país está contido num grupo em que o AVC tem uma enorme relevância, este facto está presente em distintas abordagens desde as estatísticas da mortalidade, às da incapacidade. Em 2002 Portugal integrava o escalão dos países com 9 DALYs devidos ao AVC, patamar acima de todos os países da Europa Ocidental e comparável aos da Hungria, Polónia e República Checa, Estónia e Lituânia [4].

Um estudo efetuado no Hospital de Santa Maria incidente sobre a população portuguesa revelou que no ano 1999 foram encontrados mais de 70 000 doentes com AVC internados em hospitais públicos, com um custo total de internamento de 188 milhões de euros [11]. O estudo incidido sobre a região Norte de Portugal, verificou uma incidência de 279 casos de AVC por 100 000 por ano, o que equivale a uma incidência ajustada à população europeia de 181 por 100 000 [4, 12]. Um estudo efetuado sobre a região Oeste encontrou uma incidência de 240,2 por 100 000, que corresponde a uma incidência padronizada ajustada à população europeia e ao grupo etário 45-84 anos de 371,2 [4].

Um estudo realizado por M. Castelo-Branco relativo à região da Cova da Beira durante o período de 2004-2006 reportou uma incidência ajustada à população europeia de 206/100 000 [4].

Em média, a cada 4 minutos, alguém morre com um AVC. Estimativas compiladas pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) apontam que a cada ano aproximadamente 795 000 pessoas experimentam um novo AVC, em que cerca de 610 000 são novos AVC e aproximadamente 185 000 são AVC recorrentes. Projeções realizadas por Heidenreich et al evidenciam que em 2030 haverá um potencial aumento de 4 milhões de pessoas que irão sofrer um AVC, havendo um acréscimo de 21,9% na prevalência a partir de 2013 [13].

Portanto, devido às circunstâncias apontadas esta patologia torna-se um algo de intervenção emergente.

3.3. Fatores de risco para o AVC

O AVC é uma patologia multifatorial onde muitos determinantes têm sido descritos [14]. Uma explicação plausível para a redução da mortalidade decorrente do AVC é o controlo dos fatores de risco [7]. No entanto, apesar de estar disponível uma vasta panóplia de opções terapêuticas, essa tarefa continua a ser um desafio na prática clínica, pois requer o reconhecimento e a consciencialização acerca dos fatores de risco por parte do doente [15].

Os determinantes, ou fatores de risco, podem ser divididos em modificáveis e em não modificáveis [14]. Os fatores de risco não-modificáveis incluem, entre outros, a idade, o sexo, a etnia/raça, um AVC ou AIT prévio, os fatores genéticos e a história familiar. Estes, embora

não possam ser modificados, tal como o nome assim o indica, a sua presença ajuda a identificar indivíduos com maior risco, permitindo a adoção de um tratamento mais vigoroso [16].

A hipertensão; a diabetes; a dislipidemia; a aterosclerose; a fibrilação atrial; bem como os fatores de risco associados ao estilo de vida: tabagismo, ingestão de álcool, dieta inadequada e falta de atividade física; constituem exemplos de fatores de risco modificáveis. A intervenção nestes fatores de risco, embora desde sempre tenha integrado a lista de abordagens terapêuticas, terá que ser reforçada, quer pelo melhor conhecimento da realidade particular, designadamente na obtenção da história clínica do doente individual, quer pela planificação de intervenções. Dada a sua relação com fatores de risco que são intervencionáveis, a doença cerebrovascular é essencialmente prevenível, sendo que uma redução da exposição a fatores de risco modificáveis poderá levar a uma menor ocorrência de AVC [5, 10, 19-21].

O risco cerebrovascular representa um conceito progressivo e evolutivo devido à distribuição especial dos fatores de risco em doentes com AVC isquémico e à luz da nova classificação dos subtipos de AVC. A idade representa o fator de risco não modificável mais forte associado ao AVC isquémico, enquanto a hipertensão constitui o mais importante fator de risco modificável cerebrovascular, confirmado por uma série de dados epidemiológicos e de atuais ensaios de intervenção de prevenção primária e secundária do AVC em doentes hipertensos [17].

O AVC isquémico é grandemente causado pela oclusão arterial secundária à aterosclerose. A lesão cerebral isquémica procedente da oclusão arterial é caracterizada por uma inflamação local aguda e alterações nas concentrações de citocinas inflamatórias em doentes com AVC. A procura de novos marcadores de risco levou à identificação da Proteína C Reativa (PCR) e mais recentemente da Proteína C Reativa ultra sensível. É descrito na literatura que elevadas concentrações de PCR estão associadas com a incidência de AVC [4, 18].

O papel da aterosclerose no AVC isquémico tem sido intensivamente investigado nos últimos anos, e a homocisteína bem como a lipoproteína (a) assumem-se como partes integrantes deste processo. No entanto, de acordo com um estudo publicado no presente ano, a elevação da lipoproteína (a) e estados de hiperhomocisteinemia são inexpressivos na previsão da incapacidade funcional e no prognóstico de doentes com AVC isquémico [19].

O reconhecimento, modificação e/ou tratamento dos fatores de risco constituem o principal aspeto dos cuidados para a prevenção do AVC [15]. No âmbito da prevenção primária é necessário intervir proactivamente nas populações selecionadas em função da existência de um marcador que confere excesso de risco [4]. A prevenção primária é particularmente importante porque mais de 70% dos AVC são os primeiros eventos [20]. Na maioria dos fatores de risco, o marcador consiste na ultrapassagem dum limiar numa distribuição geralmente de características normais, por isso a estratégia visa intervir no sentido de ocorrer alteração da variável para níveis mais baixos, tal é, no caso do AVC, a redução da pressão arterial e a

diminuição dos valores de colesterol, a que se junta a utilização de hipocoagulantes, em doentes com fibrilhação auricular, e de antiagregantes, em doentes com enfarte do miocárdio. A prevenção secundária visa a redução do número de recorrências [4]. Como tal, a prevenção secundária de eventos isquémicos em doentes com AVC prévio tem-se centrado no tratamento da aterosclerose, com recurso à terapia antiplaquetária [21]. Portanto, a fim obter melhores resultados, os serviços de saúde devem desenvolver estratégias de prevenção primária e secundária ajustadas à realidade da população [4].

Entretanto, foram identificados novos potenciais fatores de risco, como sejam a seleção de recentes biomarcadores. Contudo, a qualidade e o volume de dados publicados são inconclusivos e não há evidências (ainda) que a redução da exposição a qualquer um deles reduz o risco de AVC [15, 22].

Vários estudos têm indicado que as infeções recentes são um possível fator de risco para o AVC isquémico [23]. A inflamação tem recebido uma atenção crescente nos últimos anos como uma das causas da aterosclerose, doença arterial coronária e AVC. A pesquisa básica e animal tem implicado mecanismos inflamatórios na patogénese e progressão da aterosclerose, bem como em eventos clínicos relacionados com a rutura da placa e outros eventos ateroscleróticos. Deste modo, os biomarcadores inflamatórios podem permitir melhorar a previsão do risco de AVC em mecanismos de prevenção primária e secundária. As modalidades para reduzir a inflamação estão em voga para ajudar a modificar este risco. Outros estudos, no entanto, são necessários para que seja possível que a utilização de marcadores inflamatórios se torne parte integrante da rotina clínica da avaliação de doentes com AVC [24].

Há uma crescente evidência de que os processos inflamatórios estão envolvidos na isquémia cerebral [23]. Particularmente interessante, parece ser a função de biomarcadores de inflamação como potenciais fatores de risco [17]. Contudo, também se revelam importantes as estratégias de tratamento e reabilitação das pessoas afetadas [4].

3.4. Biomarcadores sanguíneos para o AVC isquémico

Um biomarcador é uma molécula, por exemplo, uma proteína, um ácido nucleico ou metabolito, que é medida em amostras biológicas e usada como indicador de um estado fisiológico específico do organismo [6]. Os marcadores que têm sido identificados incluem uma variedade de proteínas, ácidos nucleicos e lípidos que se relacionam com a fisiopatologia do AVC [25]. No AVC isquémico, a maioria dos trabalhos com biomarcadores foram realizados com proteínas individuais selecionadas, devido à sua relação conhecida com a fisiopatologia isquémica. Entre estes biomarcadores estão incluídos marcadores de dano do tecido cerebral, de inflamação, endoteliais e de coagulação/trombose [26].

Um biomarcador deve proporcionar um valor de diagnóstico ou prognóstico independente, refletindo um estado de doença ou a condição que lhe está subjacente. Idealmente, para um biomarcador possuir interesse clínico, deve cumprir determinados requisitos, tais como a elevada precisão e reprodutibilidade, a alta sensibilidade e

especificidade, bons valores preditivos positivos e negativos e uma interpretação fácil. Finalmente, deve trazer melhorias para o diagnóstico e prognóstico, face aos biomarcadores convencionais já utilizados na prática clínica [6].

Atualmente, o diagnóstico de AVC isquémico baseia-se na avaliação clínica em combinação com a interpretação de imagens procedentes de técnicas de imagiologia cerebral [26]. Contudo, este diagnóstico pode afirmar-se difícil. Aponta-se como exemplo para esse facto, a tomografia computadorizada poder ser normal nos estágios iniciais de AVC isquémico ou assim permanecer em doentes com sintomas leves, e a realização da ressonância magnética nem ser sempre possível ou ser contraindicada. A ressonância magnética, embora indubitavelmente mais sensível na deteção de isquémia do que a tomografia computadorizada, especialmente para o diagnóstico do AVC, não é 100% sensível ou específica. Em situações como as citadas anteriormente, um teste sanguíneo poderia adicionar confiança ao diagnóstico médico de AVC. Muitos marcadores sanguíneos têm sido propostos para efetuar um melhor e mais acertado diagnóstico de AVC. Um teste sanguíneo rápido para confirmar o diagnóstico clínico e clarificar as elações retiradas a partir de dados provenientes de neuroimagens relativamente ao AVC isquémico, ou para ajudar na estratificação de risco em casos confirmados, baseado numa tecnologia simples e de baixo custo seria extremamente útil [26-27].

São necessários métodos para se realizar uma melhor identificação de utentes em risco de sofrer um AVC, assim como métodos para aperfeiçoar o diagnóstico e prognóstico do doente após AVC [30-32]. No tocante ao risco para AVC, este tem sido determinado através do recurso a fatores de risco tradicionais. Porém, para melhorar a avaliação de risco de AVC, alguns investigadores estudaram o valor preditivo de lípidos em jejum, da lipoproteína (a) e da PCR enquanto biomarcadores. Os biomarcadores têm mostrado melhorar a estratificação de risco quando usado em conjunto com a avaliação dos fatores de risco convencionais para o AVC. A descoberta de novos biomarcadores que identifiquem indivíduos em risco de sofrer um futuro AVC poderia trazer melhoras significativas no âmbito da prevenção [28].

O recurso a biomarcadores sanguíneos é um método que tem sido algo de investigações com o intuito de prever o risco de AVC e promover medidas preventivas mais adequadas, diagnosticar um AVC, apurar as suas causas, predizer a gravidade do AVC e as metas terapêuticas mais viáveis a serem implementadas [25]. Numerosas tentativas têm sido feitas para desenvolver um teste sanguíneo que diagnostique um AVC. No total, mais de 58 proteínas têm sido estudadas como possíveis biomarcadores para o diagnóstico de AVC isquémico. Apesar desse esforço, o papel dos biomarcadores sanguíneos no AVC está ainda a ser definido, e mais estudos são necessários para desenvolver um biomarcador sanguíneo para uso clínico no AVC [25-26]. E, com estudos melhor desenhados e mais aprofundados neste âmbito, certamente que o desenvolvimento de um biomarcador sanguíneo para melhorar o atendimento de doentes com AVC isquémico ainda pode ser alcançado [26].

3.4.1. Papel das quimiocinas no AVC

As quimiocinas, ou citocinas quimiotáticas, são pequenas proteínas que atraem e ativam células imunes e não-imunes *in vitro* e *in vivo*. Tem sido sugerido que as quimiocinas e os seus respetivos recetores desempenham um papel importante no sistema nervoso central, em adição com o seu papel bem estabelecido no sistema imunitário [33-35].

Sob uma nova nomenclatura sistemática, as quimiocinas são nomeadas em quatro subfamílias, como sejam a CXC, CC, CX3C e XC, seguidas pela letra “L” para indicar “ligando” e por um número correspondente à ordem de clonagem e caracterização. Esta classificação é realizada com base no arranjo e no espaçamento de dois resíduos de cisteína próximos do N-terminal [33, 35-36]. Relativamente à nomenclatura dos recetores das quimiocinas, esta segue a classificação adotada para as quimiocinas, tendo recetores de quimiocinas com denominação de CXCRn, CCRn, CX3CRn e XCRn para os ligandos CXC, CC, CX3C e família C, respetivamente. A relação entre as quimiocinas e os seus recetores é complexa, pois uma certa quimiocina pode ligar-se a vários recetores e recetores múltiplos podem ligar-se à mesma quimiocina. Estudos de estrutura das quimiocinas têm relatado que estas moléculas possuem estruturas terciárias muito semelhantes caracterizadas por um N-terminal, altamente desorganizado, mas incontestavelmente terminam com um ou mais resíduos de cisteína. O segmento N-terminal é seguido por um ciclo longo de folhas β antiparalelas e finda com hélices α . Todas as estruturas de quimiocinas apuradas seguem este modelo tridimensional. Até à data, foram clonadas e caracterizadas 53 quimiocinas humanas e 23 recetores de quimiocinas [33, 35-36].

As quimiocinas exercem os seus efeitos biológicos através de recetores acoplados à proteína G, compostos por 7 domínios transmembranares, altamente conservados ao longo da evolução. Um recetor acoplado à proteína G, para assim ser considerado, tem de ligar-se a esta proteína com elevada afinidade e especificidade e deve desencadear uma resposta de transmissão de um sinal, como por exemplo, a mobilização de cálcio intracelular. Ao ligar-se aos seus recetores cognatos, as quimiocinas ativam uma série de vias de sinalização a jusante, para orientar o movimento de leucócitos e de outras células para os tecidos ou órgãos-alvo. O movimento direcional de leucócitos através de um gradiente de concentração de quimiocinas é denominado quimiotaxia [29-30].

Como um importante membro da subfamília CXC, a quimiocina CXCL12 tem sido amplamente explorada no sistema hematopoético. Em 1993, um clone de cDNA de CXCL12 foi isolado pela primeira vez a partir de uma linhagem celular do estroma da medula óssea em modelos murinos. A quimiocina CXCL12, originalmente denominada por fator 1 derivado das células do estroma (SDF-1), encontra-se constitutivamente expressa em todos os tipos de células do SNC (Figura 2) [29-30].

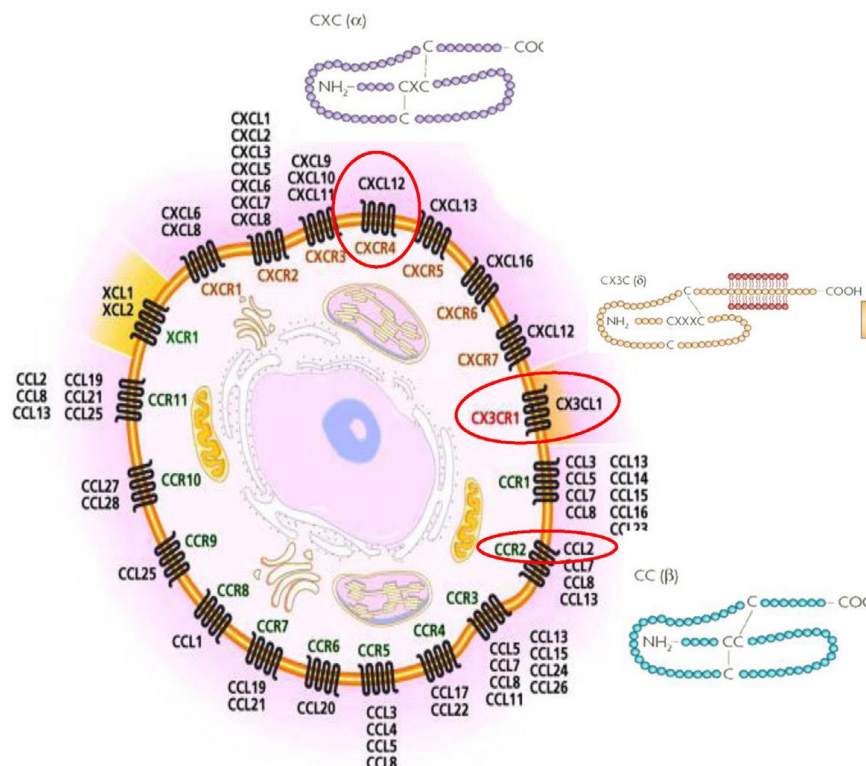


Figura 2 - Classificação dos receptores das quimiocinas e seus respectivos ligandos [adaptado de [29]].

A ligação da quimiocina CXCL12 ao componente extracelular do CXCR4 modifica a estrutura terciária do recetor, permitindo-lhe que a sua parte intracelular ative a proteína G heterotrimérica [30]. Após ativação, a proteína G troca a guanosina difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) e a subunidade α dissocia-se das subunidades $\beta\gamma$. A subunidade $G_{\alpha i}$ inibe a adenilciclase que concludentemente irá reduzir os níveis de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. A subunidade $G_{\alpha q}$ ativa a fosfolipase C (PLC) que conduz à formação de diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). O IP_3 liga-se a receptores específicos no retículo endoplasmático e promove a libertação de cálcio a partir de reservas intracelulares [33, 35-37]. Wu et al descrevem que a resposta de sinalização intracelular intrínseca à mobilização do cálcio pode emitir sinais como sejam a migração, maturação, proliferação e sobrevivência de células, transcrição de genes e produção de citocinas [37-39]. Porém, o estudo de Li et al relata que as consequências funcionais das quimiocinas induzidas pelo aumento da concentração citoplasmática de cálcio permanecem incertas [30]. A natureza exata destas vias de sinalização pode ser dependente do tecido e, assim, podem diferir entre os mais variados tipos de células [31].

Recentemente foi descoberto um segundo recetor para a quimiocina CXCL12, o CXCR7, que, em contraste com o recetor CXCR4, não ativa a via de sinalização mediada pela subunidade $G_{\alpha i}$ e pode estar conjugado com β -arrestinas [33-34, 40-41].

Um estudo realizado por Liu et al verificou que a expressão do recetor CXCR7 aumenta após uma isquemia cerebral e que desempenha um papel importante no

processamento da reparação celular do dano induzido por hipóxia [32]. Similarmente, Uto-Konomi et al sugerem no seu estudo, também este publicado no presente ano, que a expressão do recetor CXCR7 parece ser reforçada durante a inflamação patológica e corrobora que este recetor não se encontra acoplado à proteína G. Porém, o padrão exato de expressão, a distribuição e a função deste novo recetor não se encontram totalmente esclarecidos e estão suscetíveis a algumas incertezas, tornando a investigação sobre a biologia do recetor abordado alvo de interesse e de alguma necessidade para o impacto da compreensão do papel da quimiocina CXCL12 na biologia da saúde e da doença que é o AVC [33-34].

A quimiocina CXCL12 mostrou ter influência em vários órgãos para além do cérebro, compreendendo o pulmão, o fígado, o músculo-esquelético, o rim, o coração, a pele e a medula óssea [31]. A quimiocina CXCL12 tem sido amplamente caracterizada nos tecidos periféricos e o eixo CXCL12-CXCR4 está omnipresente no desenvolvimento embrionário destes tecidos, tais como: vasos sanguíneos, músculos, células germinativas primordiais, etc. [29-30].

Esta quimiocina foi e continua a ser algo de intenso estudo no âmbito da oncologia. O recetor CXCR4 desempenha um papel crucial nas metástases órgão-específicas, direcionando a migração de células malignas que expressam este recetor para microambientes onde o seu ligando cognato, portanto, a quimiocina CXCL12, é secretada [35]. O recetor CXCR4 é amplamente expresso em diferentes tipos de cancros e os efeitos da quimiocina CXCL12 nas células tumorais incluem uma vasta diversidade de funções, como a estimulação da sobrevivência e proliferação de células neoplásicas de forma parácrina, que podem ser reforçadas pela angiogénese através do recrutamento de células progenitoras endoteliais aos tumores [33, 36, 43]. A expressão do recetor CXCR4 em células tumorais é sobrerregulada por hipóxia e por fatores angiogénicos, tais como o fator de crescimento do endotelial vascular (VEGF) [30, 36].

Há indicações de que o bloqueio do recetor CXCR4 pode ter aplicação a nível oncológico. A via de sinalização do recetor CXCR4 medeia funções que incluem a migração e a sobrevivência celular. A usurpação destas vias pelas células tumorais para a propagação de metástases e proteção contra a apoptose pode fornecer oportunidades terapêuticas ao bloquear o CXCR4 [31]. Fármacos que modulam o eixo CXCL12-CXCR4 têm sido considerados promissores candidatos para terapias anticancerígenas [35]. Estão em curso estudos para avaliar pequenos inibidores moleculares do recetor CXCR4 e anticorpos que bloqueiem o CXCR4 ou a quimiocina CXCL12 como uma possível abordagem terapêutica no tratamento do cancro [31]. O AMD3100 (plerixafor), o primeiro antagonista do recetor CXCR4, foi aprovado recentemente pela *Food and Drug Administration* (FDA) possuindo uma ação sinérgica com o com o fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF). Este evita a ligação do recetor CXCR4 à quimiocina CXCL12 mediada pelo GTP [45-50]. Assim, o ADM3100 encontra-se indicado para o uso em combinação com G-CSF a fim de mobilizar células estaminais

hematopoiéticas para o sangue periférico numa quantidade superior à obtida aquando da utilização de G-CSF isoladamente [37-41].

O CXCR4 também atua como um correceptor para o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) nas células T CD4⁺ e, como tal, desempenha um papel valorizado na entrada deste vírus para as células alvo. Sendo assim, espera-se que os agentes antiretrovirais que se liguem ao recetor CXCR4 inibam a entrada do HIV-1 [35-36]. O AMD3100, um inibidor reversível e específico para o CXCR4, também parece inibir infecciosidade do HIV. Esta molécula tem sido utilizada em ensaios clínicos de forma a validar o recetor CXCR4 como uma meta terapêutica para o HIV [37].

O recetor CXCR4 e a quimiocina CXCL12 estão envolvidos no padrão tecidual normal, mas tal como referido anteriormente, também intervêm no crescimento e sobrevivência de células tumorais, bem como no recrutamento de células imunes e inflamatórias, como está patenteado no sucesso da utilização de agentes farmacológicos que bloqueiam a quimiocina CXCL12 ou seu recetor CXCR4 [38]. A quimiocina CXCL12 está envolvida em certas patologias autoimunes e inflamatórias, nomeadamente a artrite reumatoide (AR) [36]. Estudos feitos identificaram a existência de elevada expressão do recetor CXCR4 no tecido sinovial [39]. O eixo CXCL12-CXCR4 pode, em parte, ser responsável por regular a acumulação de células T no tecido sinovial reumatoide [30]. Um estudo efetuado por Matthys et al, obteve resultados que indicam que inibidores AMD3100 podem ser úteis no tratamento da AR [40].

A neuroinflamação é um marcador patológico de muitas doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer (AD), doença de Parkinson (PD), esclerose múltipla (MS) e esclerose lateral amiotrófica (ALS). Recentemente, mais evidências sugerem que as quimiocinas e os seus recetores estão envolvidos em várias doenças neurodegenerativas em que ocorre geralmente neuroinflamação [29].

A quimiocina CXCL12 está largamente presente a nível cerebral. Deste modo, os principais recetores desta quimiocina, portanto os CXCR4, têm sido identificados numa elevada panóplia de células incluindo neurónios, astrócitos, microglia, oligodendrócitos, endotélio cerebral, células progenitoras neuronais, bem como noutras células progenitoras [33-36]. A CXCL12 e o seu recetor CXCR4 são constitutivamente expressos e amplamente detetados aquando do desenvolvimento e no SNC do adulto [29-30]. No SNC maduro, a CXCL12 modula a neurotransmissão, neurotoxicidade e interações neurológicas [30].

Amplas evidências suportam que a quimiocina CXCL12 é um regulador basilar para o desenvolvimento do SNC. A expressão constitutiva de recetores da quimiocina CXCL12 tem sido observada em estágios de desenvolvimento e no cérebro adulto, e o papel desempenhado por estas proteínas no cérebro é objeto de intenso estudo [41]. Stumm et al relatam que o eixo CXCL12-CXCR4 desempenha um papel chave na neurogénese embrionária dos mamíferos [29, 42]. Outro estudo descreveu uma clara anomalia no desenvolvimento do cerebelo de camundongos modificados geneticamente, possuindo, portanto, uma mutação no gene que codifica para a quimiocina CXCL12, fornecendo evidências de que esta quimiocina dirige a migração neuronal no sistema nervoso em desenvolvimento. Um estudo efetuado por Berger

et al demonstrou que as células estaminais neurais expressam altos níveis do recetor CXCR4. O eixo CXCL12-CXCR4 desempenha um papel importante na promoção do crescimento neuronal e alongamento axonal. Vários estudos acerca do desenvolvimento do SNC indicam que a quimiocina citada atua como um quimioattractor, orientando a migração neuronal [29, 43].

Importa referir, que o SNC é um local imunologicamente especializado, onde a entrada de células do sistema imunológico é fortemente regulada. Em condições fisiológicas, a quimiocina CXCL12 não medeia o recrutamento de leucócitos nem de qualquer outra célula para o referido órgão [30].

O porquê e como o SNC utiliza um sistema de quimiocinas para a realizar as suas funções fisiológicas complexas tem intrigado investigadores. Assim, as quimiocinas representam um sistema inerente que ajuda a estabelecer e a manter a homeostase do SNC. Para além disso, existem evidências crescentes que apoiam uma sobreexpressão da quimiocina em causa neste trabalho de investigação na patogénese de algumas doenças neurológicas, tais como esclerose múltipla, trauma, AVC, doença de Alzheimer, entre outras, tornando-a um alvo plausível para a intervenção farmacológica no futuro [30, 41].

3.5. Papel da quimiocina CXCL12 no AVC

O AVC isquémico agudo constitui uma das maiores causas de morte e de incapacidade a nível do mundo [29]. O eixo CXCL12-CXCR4 desempenha um papel importante em vários processos depois da ocorrência de um AVC isquémico, que incluem a resposta inflamatória, a angiogénese focal e o recrutamento de células derivadas da medula óssea e de células progenitoras neuronais para os locais da lesão [33-34, 36]. A quimiocina CXCL12, altamente expressa em células progenitoras hematopoéticas e vasculares, regula a migração de leucócitos nos processos homeostáticos e inflamatórios [44]. No entanto, estudos mostram que a quimiocina CXCL12 também pode influenciar a migração de células estaminais neuronais [44].

Para além da sua contribuição para o desencadeamento desta patologia, a quimiocina CXCL12 também é pensada ser um regulador chave na reparação do AVC [45]. Níveis aumentados de CXCL12 após o AVC podem atrair células estaminais neuronais em número suficiente para promover a regeneração neuronal e recuperação funcional, refletindo-se em lesões com um volume menor [44, 46]. As células progenitoras neuronais (NPC) ou células estaminais neuronais são células multipotentes autorrenováveis, que dão origem a neurónios, astrócitos e oligodendrócitos no SNC embrionário e maduro. Foi sugerido, recentemente, que as NPC estão associadas à neurogénese embrionária e no adulto e à reparação de tecidos [30].

Ao atrair células estaminais neuronais para a região isquémica, as quimiocinas podem desempenhar um papel direto na neuroproteção, neurogénese, regeneração neuronal, remielinização, remodelação vascular e angiogénese, que são pré-requisitos importantes para a reparação e regeneração do SNC após a isquémia, aliviando, assim, os sintomas do AVC [33, 36, 38].

Esta quimiocina, constitutivamente expressa no cérebro, é regulada nas regiões de lesões isquémicas depois de um AVC [33-34, 36]. Vários dias após a ocorrência de uma isquémia cerebral focal, um aumento dos níveis da quimiocina CXCL12 é observado nas zonas onde decorreu o enfarte, enfatizando o papel desta quimiocina no recrutamento de células para os locais da lesão isquémica cerebral [33, 36, 38]. São vários os estudos que encontraram um aumento acentuado da expressão de CXCR4 em áreas de hipóxia. Esta regulação da quimiocina CXCL12 induzida pela lesão, juntamente com o aumento de CXCR4 no hemisfério cerebral 4 horas após a isquémia foram notados num estudo de Shyu et al. Outro estudo efetuado pelos investigadores referidos atrás veio demonstrar que entre 2 a 10 dias após uma isquémia focal em modelos murinos, a expressão de CXCL12 aumentou grandemente nas áreas onde ocorreu o enfarte [29].

Stumm e seus colaboradores, evidenciaram num estudo que a expressão de CXCR4 aumenta seletivamente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos lesados e diminuiu nas células endoteliais de áreas cerebrais não lesionadas após uma isquémia cerebral focal [29].

A sinalização do eixo CXCL12-CXCR4 pode estar envolvida na ativação patológica de células progenitoras neuronais durante um AVC. Estudos realizados demonstraram que a expressão de CXCL12 aumenta a migração de NPC CXCR4 positivas para o tecido isquémico. Estas células progenitoras neuronais possuem recetores CXCR4 que detetam as lesões advindas do AVC por interferência da sinalização realizada por quimiocinas, sendo recrutadas para os locais da lesão [33, 36, 38]. Apesar das evidências para estes efeitos em modelos experimentais, poucos relatos descrevem o comportamento da quimiocina CXCL12 em doentes com AVC isquémico agudo [44].

Diversas vias de sinalização mediadas pela quimiocina CXCL12 podem induzir a migração de NPC, incluindo a sinalização mediada pelo IP3; a ativação da cascata das proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPKs), abrangendo, em particular, as cinases reguladas por sinal extracelular (ERK), as cinases c-Jun amino-terminal (JNK) e a proteína cinase ativada por mitógeno de 38kDa (P38); a intervenção de uma família de proteínas conhecidas como janus cinases (JAKs) e transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STATs); a ativação da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K), que ativa subsequentemente o homólogo do oncogene viral v-akt do timona murino (AKT), a proteína tirosina cinase 2 beta (PyK2) e o fator de transcrição nuclear kappa B (NFkB); o aumento da concentração de cálcio intracelular e a redução dos níveis de cAMP [29-30].

Está descrito na literatura que o bloqueio da quimiocina CXCL12 realizado por um anticorpo neutralizante contra CXCR4 atenua significativamente a migração de NPC para a área onde se desencadeou o AVC. Outros estudos realizados também apontaram que o bloqueio de CXCL12 no tecido isquémico ou da expressão de CXCR4 em NPC prejudica o recrutamento de NPC para sítios da lesão, e por consequência o prognóstico do AVC. Thored et al demonstraram que as NPC endógenas fornecem continuamente o cérebro adulto lesado com novos neurónios, o que sugere novas estratégias de autorreparação para melhorar a recuperação após o AVC [29-30, 52]. O mesmo grupo de investigadores aludiu que após um

AVC induzido em modelo murino por oclusão da artéria cerebral média, células estaminais neuronais endógenas fornecem continuamente o cérebro adulto lesionado com novos neurónios [47]. Shyu et al revelaram que a administração de SDF-1 α /CXCL12, em modelos murinos, 30 minutos após um episódio de isquémia cerebral, aumenta significativamente a reparação neural, reduz o volume do enfarte e melhora a recuperação da função neurológica [29].

Está bem patente que células estaminais são mobilizadas para o sangue periférico em modelo murino de AVC. No entanto, a questão de esse facto também se verificar em humanos após um AVC não tinha sido comprovada. Deste modo, o estudo de Paczkowska et al analisou que o eixo CXCL12-CXCR4 desempenha uma função relevante na retenção de células estaminais da medula óssea, uma vez que alterações no número de células estaminais CXCR4 positivas no sangue periférico dos doentes foram acompanhadas por uma alteração da expressão da quimiocina CXCL12 [46].

Kim et al mencionam que o aumento da quimiocina CXCL12 após um AVC pode potencialmente atrair células derivadas da medula óssea e células endoteliais em número suficiente para promover a regeneração cerebral e a recuperação funcional. Adicionalmente, referem que a CXCL12 pode contribuir para a neuroproteção pelo decréscimo da enzima lactato desidrogenase e pelo aumento da síntese de fator neurotrófico [44].

Shyu et al revelaram, coerentemente com o reportado atrás, que a quimiocina CXCL12 exerce efeitos neuroprotectores, diminuindo a atividade da enzima lactato desidrogenase e aumentando o número de neurónios MAP-2-imunorreativos após a exposição de culturas neuronais a peróxido de hidrogénio (H₂O₂). O mesmo estudo revelou que a CXCL12 aumenta a síntese e a libertação de inúmeros fatores neurotróficos que protegem os neurónios contra neurotoxinas. [29]

No estudo de Kim et al foi indicado que os níveis de quimiocina CXCL12 aumentaram significativamente após a ocorrência de um AVC isquémico, e que estas alterações da concentração da CXCL12 estavam positivamente correlacionadas com o volume do enfarte bem como com a severidade do AVC [44].

Identicamente, Paczkowska et al encontraram uma correlação positiva entre o número de células estaminais neuronais CXCR4 positivas e a extensibilidade do AVC. Também verificaram um aumento da concentração da quimiocina CXCL12 se correlaciona positivamente com o aumento de células que expressam recetores CXCR4 [46]. Nesta investigação, os doentes foram distribuídos de acordo com a classificação da *Oxfordshire Community Stroke Project* nos seguintes subgrupos clínicos: enfarte total da circulação anterior (TACI), enfarte parcial da circulação anterior (PACI), enfarte da circulação posterior (POCI) e enfarte lacunar (LACI). Adicionalmente, foram distinguidos 2 grupos de utentes com diferente extensão do AVC: o grupo A - pequena e média lesão (doentes com diagnóstico de PACI e LACI) e o grupo B - grande lesão (doentes com diagnóstico de TACI). Denota-se que os doentes diagnosticados como POCI puderam ser incluídos no grupo A ou no grupo B consoante a avaliação clínica realizada e a análise da tomografia computadorizada craniana. Deste modo,

nas 24h posteriores ao AVC, foram encontradas mais células com recetores CXCR4 no sangue periférico de doentes inseridos no grupo B comparativamente ao grupo A [46].

Paczkowska et al encontraram níveis de CXCL12 mais elevados em doentes após AVC comparativamente com grupo de controlo. Estes investigadores citaram que um aumento dos níveis da quimiocina CXCL12 acontece nos primeiros dias após um AVC como promotor do recrutamento de células estaminais. Este aumento, contudo, só possuiu significado estatístico a partir do 7º dia. Em oposição, Kim et al revelaram a existência de um aumento significativo de CXCL12 dentro de 24 horas após a sua ocorrência do AVC. No entanto, realça-se que uma limitação do estudo inerente a Kim et al baseou-se no facto de só avaliar os doentes dentro de um prazo de 24 horas [44, 46]. Os níveis da quimiocina CXCL12 são relatados aumentarem marcadamente 7 dias após o início dos sintomas de AVC, ponto em que o processo de remodelação do cérebro pode ser ainda regulado positivamente [44].

Um estudo prospetivo executado por Bogoslovsky et al constatou que concentrações mais elevadas de quimiocina CXCL12 estavam presentes em lesões com uma extensão menor e níveis reduzidos da quimiocina CXCL12 correspondiam a um volume de lesões superior. Por conseguinte, estes investigadores sugeriram que baixos níveis de CXCL12 podem refletir uma diminuição relativa da neuroregeneração do cérebro atribuível a um dano tecidual com dimensão superior. Outra constatação importante intrínseca ao mesmo estudo remete que os níveis da quimiocina CXCL12 se encontram fortemente relacionados com os níveis de células progenitoras estaminais [48].

A sugestão de que as células estaminais hematopoiéticas de um mamífero adulto podem ser capazes de se transdiferenciar através da fronteira tecido/linhagem dá origem ao conceito de plasticidade das células estaminais, e provocou muita excitação na comunidade científica sobre a possibilidade de células estaminais hematopoiéticas poderem ser empregues na regeneração de tecidos e órgãos [57-59]. A transdiferenciação ou a plasticidade das células estaminais descreve a transformação de uma célula estaminal de uma linhagem de tecido noutra célula estaminal de uma linhagem completamente diferente, com uma perda concomitante de marcadores específicos e da função do tipo de célula original e aquisição de marcadores e da função do tipo de célula transdiferenciada [49]. No entanto, observações recentes, e várias explicações alternativas não suportam o conceito de plasticidade das células estaminais hematopoiéticas adultas [57, 60-62]. Sendo assim, Kucia et al conjecturaram que as células estaminais de tecidos comprometidos encontram-se na medula óssea como reserva de células estaminais para eventual necessidade de regeneração e podem ser libertadas para o sangue periférico em condições de lesão tecidual por quimioatração exercida pelo gradiente da quimiocina CXCL12 em tecidos danificados. Para além disso, observaram que o número de células estaminais na medula óssea é mais elevado em animais jovens e diminui com a idade [49].

A distribuição topográfica de CXCL12 sugere que esta quimiocina tem muitas características em comum com os neuropéptidos clássicos, incluindo a regulação de genes específicos de populações neuronais após a lesão. Em modelos animais de AVC, os níveis de

CXCL12 correlacionam-se positivamente com a capacidade migracional de células progenitoras neurais. Os efeitos benéficos da quimiocina CXCL12 também podem incluir a neuroprotecção por meio da diminuição da enzima lactato desidrogenase e pelo aumento da síntese do fator neurotrófico [44].

A oclusão de uma artéria cerebral conduz a isquémia focal que resulta em danos neuronais e nas células gliais. Dados provenientes de estudos realizados em modelos murinos mostraram que o AVC e a subsequente morte de neurónios conduzem ao aumento da proliferação de precursores neuronais. Nesse sentido, alguns investigadores defendem que esta resposta não é suficientemente eficaz para restaurar completamente a morfologia e função do tecido nervoso [46]. Pelo contrário, existem estudos que sugerem que o recrutamento de células estaminais é significativo de um prognóstico mais auspicioso, que é tanto mais favorável quanto maior a concentração de quimiocina CXCL12 [44]. Recentemente existe uma crescente de estudos que sugerem que células estaminais transplantadas se afirmam como uma possível abordagem terapêutica para o AVC, dado que são passíveis de originarem neurónios, células gliais e células endoteliais do tecido cerebral. No entanto, a capacidade destas células para restabelecerem a função de área cerebrais afetada não se encontra esclarecida [44].

Por outro lado, a elevação da CXCL12 está associada com a infiltração de leucócitos nas áreas de lesão isquémica e medeia potencialmente a patogénese neuroinflamatória. A neuroinflamação é caracterizada pela ativação e proliferação de células da microglia (microgliose) e pela acumulação e infiltração células do sistema imunitário, como por exemplo, macrófagos e linfócitos T, nos locais de neurodegeneração [33, 36, 38]. Após um AVC, a inflamação cerebral no hemisfério isquémico dificulta a reorganização tecidular e a recuperação funcional [50]. A resposta inflamatória está envolvida na patogénese do AVC isquémico. [51].

As quimiocinas são os mediadores centrais nos processos neuroinflamatórios onde a inflamação pós-isquémica tem sido associada a danos secundários no tecido isquémico, morte neuronal e desmielinização dos axónios. Os mecanismos envolvidos no dano do AVC são altamente complexos, envolvendo a excitotoxicidade e morte celular por necrose, dentro de minutos após o início do AVC. O evento chave na inflamação pós-isquémica é o recrutamento de leucócitos, inicialmente neutrófilos e, em seguida, os monócitos/macrófagos para o tecido cerebral. As quimiocinas são os mediadores cruciais para este recrutamento de leucócitos [33, 36, 38].

A inflamação é reconhecida como um importante determinante etiológico de vários estados patológicos, incluindo o enfarte agudo do miocárdio, o AVC, a diabetes e a síndrome metabólica [52]. A isquémia cerebral inicia uma cascata completa de eventos a nível genómico, molecular e celular, e a inflamação é crucial para essa cascata. Uma resposta inflamatória sistémica inespecífica sucede após um AVC isquémico, como parte do processo de dano cerebral ou em resposta a complicações, tais como a trombose venosa profunda [53].

A isquémia cerebral promove a libertação de mediadores quimiotáticos inflamatórios que ativam as células da microglia e atraem células do sistema imunitário para o tecido lesado, processos que podem estar ativos vários meses após a ocorrência do AVC. Na fase aguda do AVC, a inflamação é pensada induzir morte celular aguda ou retardada. Uma vez que a morte das células do cérebro tenha diminuído, a inflamação pode ser benéfica ou prejudicial: benéfica por estimular a remoção de detritos a partir do tecido degenerado de modo a providenciar o crescimento axonal, ou prejudicial nos processos de reparação e reorganização cerebral por dificultar o crescimento neuronal. Para além dos processos inflamatórios locais no cérebro, o AVC também ativa uma resposta imune nos órgãos linfoides periféricos, tais como o baço e o timo. A resposta imunitária periférica conduz à apoptose e atrofia do baço e timo e uma subsequente imunodepressão [50].

A inflamação contribui para a patofisiologia da lesão cerebral do AVC agudo e tem sido relatado o facto de poder estar associada ao tamanho do enfarte. Estudos realizados obtiveram resultados que mostram a associação de marcadores inflamatórios com o tamanho da lesão isquémica, sugerindo a contribuição da inflamação como um indicador de prognóstico para o desenvolvimento de complicações clínicas após eventos agudos cerebrais [54]. As citocinas intervêm nas vias de sinalização intracelulares inflamatórias podendo ser consideradas como potenciais para a terapia do AVC isquémico [55].

Trabalhos recentes na área do AVC têm mostrado a importância da resposta inflamatória que acompanha a lesão cerebral necrótica advinda da isquémia cerebral. Agudamente, esta resposta parece contribuir para a patologia isquémica e estratégias anti-inflamatórias têm-se vindo a tornar populares [55].

Huang et al recorreram ao antagonista farmacológico do CXCR4, AMD3100, para investigar a função do eixo CXCL12-CXCR4 na regulação da resposta inflamatória durante a isquémia aguda em modelos murinos. Este grupo verificou que o AMD3100 atenuou a inflamação aguda induzida pela isquémia por suprimir a migração e a infiltração de leucócitos. Também reduziu significativamente o edema cerebral e o nível de citocinas pró-inflamatórias no tecido cerebral, protegeu integridade da barreira hematoencefálica e promoveu uma melhoria do resultado neurológico [51].

Similarmente, Ruscher et al através da simulação de um AVC em modelo murino demonstraram que: a estimulação multisensorial do cérebro deprime a resposta inflamatória pós-AVC incluindo os níveis de CXCL12 e a expressão do seu recetor CXCR4; a inibição farmacológica da ação da CXCL12 com AMD3100 melhora a função sensorio-motora após um AVC sem afetar o tamanho do enfarte, e isto é acompanhado por uma diminuição de linfócitos T CD4+ no cérebro; e que a atrofia do baço associada ao AVC experimental foi impedida pelo bloqueio da CXCL12 [50].

Coletivamente, estes resultados mostram que o AMD3100 pode reduzir eficientemente a lesão cerebral na fase aguda do AVC isquémico, e que o eixo CXCL12-CXCR4 pode desempenhar um papel importante na resposta inflamatória pós-isquémia [51]

Foi reportado por Felszeghy et al que o pré-tratamento com dexametasona mostrou diminuir a densidade do recetor CXCR4 na zona de hipóxia e atenuar astrocitose. Assim, a redução da expressão de CXCR4 através do pré-tratamento, por exemplo, com dexametasona, pode contribuir para o efeito neuroprotector, ao ter influência sobre a cascata inflamatória induzida pela isquémia cerebral [29]

Há abundantes evidências clínicas que indicam que marcadores de inflamação encontram-se elevados em anos antecedentes ao primeiro AVC e que esses mesmos biomarcadores são altamente preditivos de um AVC recorrente. O aumento de biomarcadores da inflamação tem sido associado a uma elevação do risco de AVC, bem como a um aumento da taxa de progressão da aterosclerose na artéria carótida [56].

A inflamação pode estar implicada no AVC isquêmico como um fator múltiplo, isto é, como um fator de risco cardiovascular geral, como uma possível causa desta patologia, como um componente (e possivelmente fator de agravamento) da resposta à lesão de tecidos, como um possível marcador de risco futuro, e como um possível alvo terapêutico, sendo cada aspeto pertinente de ser analisado [57]. A inflamação é cada vez mais reconhecida como tendo um papel central na aterosclerose, e marcadores de inflamação presentes no sangue periférico têm sido associados a eventos vasculares recorrentes. Estudos básicos e clínicos fornecem evidências de que a inflamação desempenha um papel crucial na aterosclerose e na doença cardiovascular, mas há pouca informação disponível acerca dos marcadores séricos de inflamação como indicadores de prognóstico de AVC [58].

A aterotrombose dos vasos coronários e cerebrais é entendida como sendo uma doença da inflamação e da imunidade inata, bem como um distúrbio de acumulação lipídica. Por uma perspectiva de biologia vascular, os processos de adesão celular, a ligação de monócitos e macrófagos, e a transmigração de células imunes através do endotélio, são passos cruciais na aterogénese precoce e em fases posteriores de rutura da placa madura, especialmente na transição a placa instável aquando da ocorrência de uma trombose aguda [56]. A aterosclerose é uma doença sistémica que pode progredir de forma assintomática. Nos últimos anos, a investigação experimental, clínica e patológica levou-nos a um melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da doença aterotrombótica. A aterotrombose é o resultado da progressão da aterosclerose, e as suas potenciais consequências clínicas incluem a doença arterial coronária, o AVC e a doença arterial periférica. Estes eventos são principalmente devido à rutura da placa aterosclerótica e subsequente formação de trombos *in situ* que podem ser embolizados e arrastados pelo fluxo arterial até ocluir vasos distais [59]. Estudos efetuados têm apontado a existência de uma elevação concentração da quimiocina CXCL12 em placas ateroscleróticas [60].

O início da isquémia cerebral desencadeia uma cascata de eventos celulares e moleculares pró-inflamatórios. Estudos clínicos sugerem que a força dessa resposta aguda é importante na evolução clínica dos doentes e que mecanismos inflamatórios desempenham um papel importante no risco de AVC e durante a fase aguda da isquémia cerebral, o que contribui para o resultado funcional dos doentes [61-62]. Evidências crescentes indicam que

as plaquetas atuam como elos proeminentes na componente inflamatória do processo da doença [62].

As quimiocinas são sintetizadas em elevadas quantidades em locais de lesão traumática por leucócitos recrutados ativados, células endoteliais ativadas por citocinas e por algumas células do sistema nervoso, como os neurónios. Para além disso, as plaquetas afirmam-se como uma importante fonte da quimiocina CXCL12. A ativação plaquetária demonstrou aumentar a expressão superficial e a libertação desta quimiocina. As plaquetas expressam CXCR4 interagindo, deste modo, com células progenitoras hematopoiéticas, células progenitoras endoteliais, células progenitoras do músculo liso, e também com as próprias plaquetas, pois todas estas tipologias celulares estão providas de um recetor funcional CXCR4 [60, 63] (Figura 3).

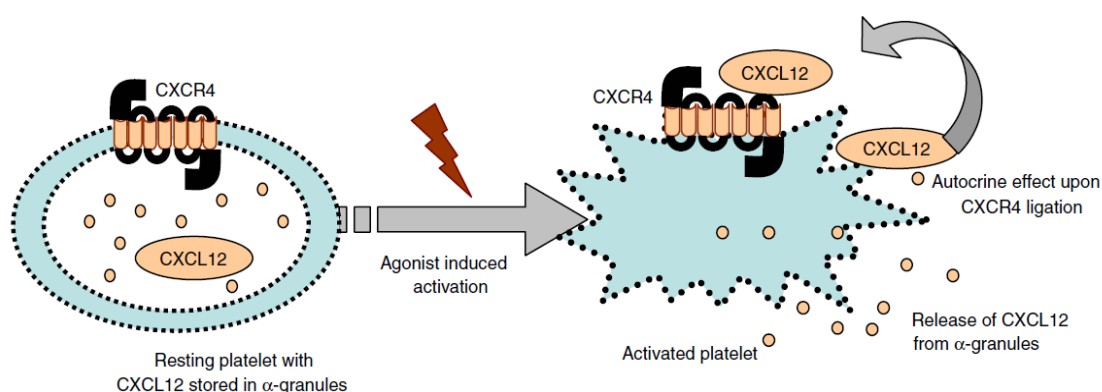


Figura 3 - Expressão de CXCR4 nas plaquetas, que na presença de um agonista provoca a libertação da quimiocina CXCL12 contida nos α-granulos plaquetares [adaptado de [60]].

As plaquetas e os megacariócitos expressam CXCR4 e a interação da quimiocina CXCL12 com o respetivo recetor CXCR4 regula a megacariopoiese e a função das plaquetas circulantes. A quimiocina CXCL12 expressa nas plaquetas também influencia mecanismos com funções biológicas divergentes. As plaquetas aderem e interagem com o endotélio vascular quando ocorre a rutura do revestimento das células endoteliais e há exposição de componentes da matriz subendotelial, aumentando a secreção da quimiocina CXCL12. Assim, a quimiocina CXCL12 derivada das plaquetas vai promover a migração e diferenciação de células progenitoras endoteliais, hematopoiéticas e do músculo liso e de mais plaquetas para promover a reparação e regeneração vascular. Contudo, também pode suportar a migração de células inflamatórias, como sejam, os monócitos, que vão fagocitar as plaquetas ativadas contribuindo para a inflamação e ateroprogessão (Figura 4) [60].

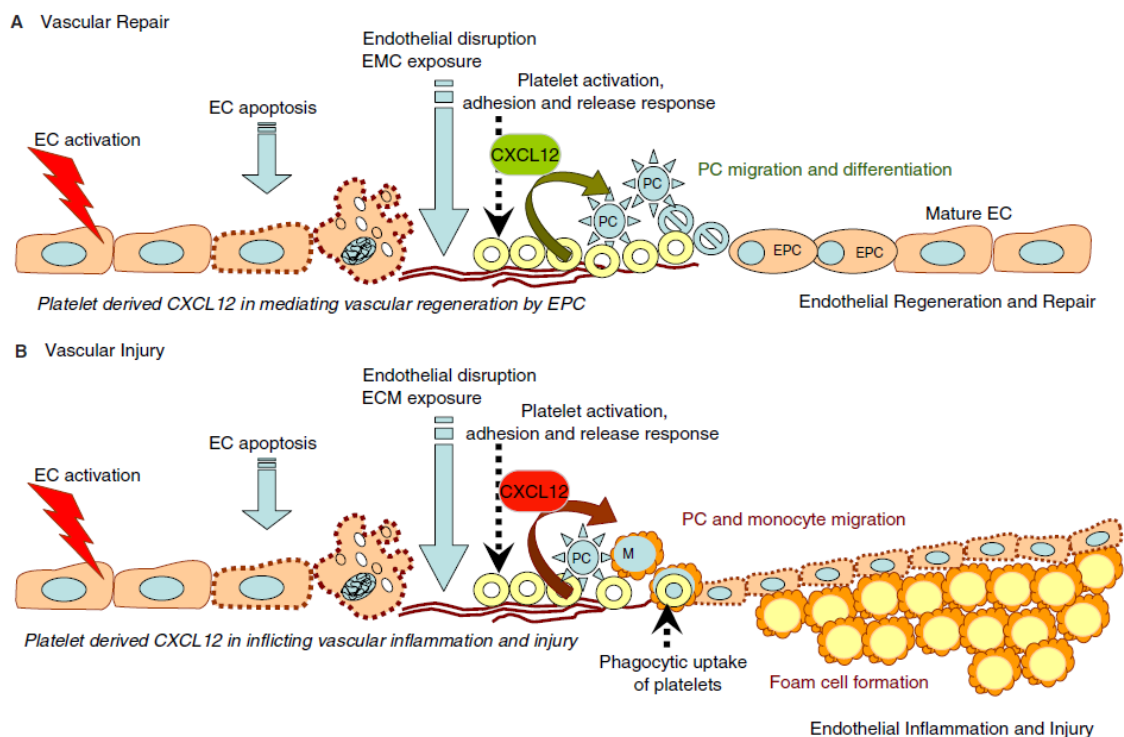


Figura 4 - A quimiocina CXCL12 derivada das plaquetas na reparação vascular [adaptado de [60]].

Dependendo do microambiente imediato, a quimiocina CXCL12 pode decidir o balanço entre a regeneração vascular face ao dano suportado pela formação de células espumosas [60].

Os avanços no conhecimento científico estabeleceram um papel fundamental da biologia emergente da inflamação na mediação de todas as fases da aterosclerose, desde do início, consistindo na formação de células espumosas, até à sua progressão e, finalmente, nas complicações trombóticas da aterosclerose [64-65].

Estudos clínicos afirmam existir uma possível correlação entre a concentração de marcadores de inflamação com a propensão para desenvolver eventos isquémicos e com prognóstico do AVC [64]. Contudo, apesar de existirem uma crescente de estudos acerca dos marcadores inflamatórios na predição da melhor opção terapêutica para doentes cerebrovasculares, pouco se sabe sobre o seu papel nas doenças do foro vascular [58]. E, se a inflamação em geral constitui uma meta adequada para a terapia do AVC ainda é controverso e está sob investigação [52].

4. Discussão

O objetivo do estudo subjacente a esta tese passou pela elaboração de uma revisão da literatura que sustenta o papel crucial da quimiocina CXCL12 na doença potencialmente incapacitante e mortal que é o AVC.

Na conclusão ir-se-ão considerar os seguintes aspetos:

- Interesse da quimiocina CXCL12 enquanto futuro preditor do AVC;
- Relevância da mesma quimiocina em termos de prognóstico;

As quimiocinas são uma família fascinante de mediadores peptídicos, principalmente devido à sua diversidade de funções. A exploração das ações das quimiocinas no cérebro é um campo emergente que promete render uma riqueza de dados referentes a aspetos importantes da função normal do cérebro, tais como a neuromodulação, modulação neuroendócrina e comunicação neuroglial, e de doenças cerebrais degenerativas e neuroinflamatórias [29].

No âmbito da predição do AVC, o estudo de Schutt et al constatou que elevados níveis plasmáticos da quimiocina CXCL12 estavam fortemente associados com a ocorrência futura de um AVC isquémico, mesmo após o ajuste dos fatores de risco tradicionais. Os níveis de CXCL12 foram significativamente mais elevados naqueles que tiveram um AVC isquémico face ao grupo que não sofreu um AVC (10 856 pg/mL *versus* 2.241 pg/mL) [28].

Wurster et al demonstraram não existir diferenças significativas entre os níveis da quimiocina CXCL12 em doentes sintomáticos que sofreram um AVC isquémico ou um AIT comparativamente àqueles que foram acometidos com eventos não isquémicos, que constituíam o grupo de controlo. No entanto, foi verificada por estes investigadores, uma associação entre os níveis de CXCL12 e os níveis de PCR [28, 66].

Importa referir que no estudo de Wurster et al os níveis da quimiocina CXCL12 foram determinados durante a fase aguda do AVC, enquanto o estudo de Schutt et al trouxe uma contribuição importante para a literatura no sentido de que é o único estudo realizado até à atualidade, sobre os níveis de CXCL12, com o intuito de prever uma eventual ocorrência futura de um AVC. Neste último, foi realizado um seguimento clínico de 1 ano e 6 meses de forma a testar a hipótese de que elevados níveis da quimiocina em causa estavam associados a um AVC posterior [28].

Uma possível explicação para esta disparidade de resultados entre o estudo de Wurster et al e o estudo de Schutt et al pode estar no facto de no estudo executado pelos primeiros possuir um grupo de controlo composto por doentes sintomáticos com perturbações neurológicas não isquémicas [66], pois, tal como foi previamente aludido, existem cada vez mais provas que implicam a expressão alterada do recetor CXCR4 e da quimiocina CXCL12 na patogénese de perturbações do SNC, tais como: esclerose múltipla, esclerose lateral

amiotrófica, encefalopatia associada ao HIV, doença de Alzheimer e doença de Parkinson [29].

Um mecanismo proposto para a associação entre os níveis elevados da quimiocina CXCL12 e a futura ocorrência de um AVC observada no estudo de Schutt et al supracitado é que os níveis de CXCL12 podem ser elevados, devido à presença de uma lesão cerebral provinda de um mecanismo de isquemia subclínica ou de uma inflamação, resultando num dano tecidual persistente e da necessidade de recrutamento de células estaminais [28].

Também está patente que o AVC é em grande parte secundário à presença de aterosclerose [4, 59]. Nessa linha de raciocínio, alguns investigadores têm demonstrado haver um aumento da expressão de CXCL12 em placas ateroscleróticas [67]. Como foi mencionado anteriormente, a inflamação está envolvida no processo de aterosclerose e a expressão para a quimiocina CXCL12 em placas ateroscleróticas é elevada [60]. Visto que a aterosclerose é um fator de risco de grande ênfase para desencadeamento de um AVC é coerente a associação encontrada por estes investigadores. No entanto, mesmo que a quimiocina estivesse somente ligada à presença da aterosclerose continuaria a ser de grande utilidade, pois esta é muitas vezes assintomática, sendo por vezes detetada no culminar das suas consequências.

Seria importante a existência de um marcador que prevê-se o risco de AVC a fim de se desenvolverem estratégias de prevenção primária e secundária e evitar, assim, as consequências drásticas desta patologia como problema de saúde pública. Desta forma, há um interesse substancial na descoberta de novos biomarcadores que tenham uma capacidade de identificação precoce de doentes com elevado risco de sofrerem um AVC e que podem, portanto, vir a ser candidatos de medidas preventivas eficazes e de um tratamento imediato. A esse nível, o estudo de Schutt et al conclui que a quimiocina CXCL12 representa um importante biomarcador para a estratificação de risco de AVC, particularmente em doentes nos quais os fatores de risco tradicionais são ambíguos, e pode identificar indivíduos em que é necessário executar-se uma modificação mais agressiva dos fatores de risco, ou que eventualmente alguma intervenção seja justificada [28].

A quimiocina CXCL12, enquanto potencial biomarcador, poderá não conter todas as características para ser considerada uma biomarcador ideal, porém o seu interesse clínico pode ser superior a esse parâmetro.

No que concerne ao prognóstico do AVC, o estudo de Wurster et al sugeriu a existência de uma relação significativa entre a expressão da quimiocina CXCL12 e a severidade do AVC, determinada com recurso à escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS), principalmente para baixas pontuações atribuídas pela mesma escala [28, 66].

Paczkowska et al encontraram uma correlação positiva entre os níveis de células estaminais neuronais CXCR4 positivas, os níveis da quimiocina CXCL12 e a extensão da lesão oriunda do AVC [28, 46]. Foram obtidos dados que inferiam que esta classificação está provida de um importante valor prognóstico, pois foi aferido que doentes que integravam a classificação POCI possuíam um prognóstico mais favorável ao apresentarem níveis inferiores da quimiocina CXCL12, e o grupo PACI era o que estava associado a uma maior recorrência de

AVC, apesar de não ser significativo de uma elevada taxa de mortalidade e incapacidade [46]. Um estudo realizado por Kim et al veio corroborar o estudo atrás anunciado. Foi relatado haver um aumento substancial dos níveis de CXCL12 após um AVC isquémico agudo, e esta mudança foi positivamente correlacionada com o volume do enfarte e com a severidade do AVC [44].

Em contraste, Bogoslovsky et al referem existir uma correlação inversa entre os níveis da quimiocina CXCL12 e a extensão da lesão, em que altos níveis plasmáticos de CXCL12 foram associados com um volume de lesões menor e reduzidos níveis plasmáticos de CXCL12 foram relacionados com um volume de lesões superior [48].

Estas conclusões podem ser explicadas pelos seguintes fatores: o estudo de Paczkowska et al envolveu um total de 44 doentes com AVC e 22 doentes que funcionaram como grupo de controlo, portanto números bastante reduzidos, o que não é suficiente para se tirarem elações fidedignas referentes aos resultados anunciados; o estudo efetuado por Kim et al obteve uma média de score relativa à escala NIHSS de aproximadamente 4.1, o que caracteriza limitar o estudo ao âmbito de AVC severos [44] e o estudo de Bogoslovsky et al incluiu somente 17 doentes [49, 53], o que não pode ser tido em conta para suportar as conclusões.

Apesar do conhecimento científico acerca da quimiocina abordada ser bastante limitado, pelos factos atrás anunciados é possível conjecturar que no âmbito do prognóstico é onde se apresentam declarações mais antagónicas. Se conduzirmos as elações destes estudos para uma perspetiva do duplo mecanismo de ação apontado, pelos investigadores da área, para a quimiocina CXCL12 podemos inferir:

- Se níveis mais elevados da quimiocina CXCL12 se relacionarem com um volume de lesão maior, portanto uma correlação positiva, o papel da neuroinflamação prevalece;
- Se níveis mais elevados da quimiocina CXCL12 inferirem uma extensão da lesão inferior, logo uma correlação inversa, poderemos remeter como mecanismo de ação predominante da quimiocina CXCL12 a neuroregeneração.

Pelo estudo executado por Bogoslovsky et al podemos evidenciar o papel da quimiocina CXCL12 na neurogénese e neuroregeneração endógena, enquanto que estudos efetivados por Paczkowska et al e por Kim et al remetem para o papel da quimiocina CXCL12 na neuroinflamação.

5. Conclusões e perspectivas futuras

É extremamente necessário se averiguar qual a correlação, se é que existe verdadeiramente uma relação linear, entre o volume de lesões e os níveis de quimiocina com o intuito de entender qual desta função dupla prevalece. Portanto, duas hipóteses poderão ser colocadas: no caso de elevados níveis de quimiocina CXCL12 proporcionarem uma melhoria na recuperação do AVC, ao recrutarem células estaminais com recetor CXCR4 para os tecidos danificados ajudando na regeneração dos tecidos, células estaminais poderão ser produzidas em camundongos e purificadas a partir do sangue periférico utilizando-se como uma possível terapêutica futura para o AVC [46]; se os níveis de CXCL12 tiverem um papel crítico na resposta inflamatória após isquémia cerebral focal, fármacos antagonistas do recetor CXCR4 poderão revelar-se uma possível abordagem terapêutica no tratamento do AVC, atenuando a inflamação aguda induzida pela isquémia, através da inibição da migração e infiltração de leucócitos [51].

Ao avaliarmos a existência de uma correlação entre a concentração de CXCL12 e a extensão da lesão podemos inferir acerca do mecanismo de ação que vigora, ou se for o caso, verificar qual o mecanismo que predomina e saber em que situações esse predomínio acontece de maneira a que seja possível atuar farmacologicamente a esse nível.

Assim, deixamos as seguintes questões, surgidas ao longo da elaboração deste trabalho, passíveis de serem objeto de reflexão e investigação:

Será que os níveis da quimiocina diminuem linearmente com a redução do tamanho da lesão? Terão os níveis de CXCL12 uma correlação inversa com a extensão da lesão? Poderá a quimiocina possuir um duplo mecanismo tendo as declarações explícitas nos estudos que mencionamos ao longo deste trabalho algum suporte de veracidade? Será que este duplo mecanismo poderá estar condicionado à zona cerebral específica onde ocorreu o AVC? Terá o tamanho da lesão interferência na prevalência num mecanismo em detrimento do outro? Será a gravidade do AVC perentória na decisão desse processo? Os níveis da quimiocina CXCL12 poderão ser modulados de acordo com os estágios de reparação tecidual, uma vez que está patente que a inflamação poderá ser nefasta em estágios iniciais de recuperação por todos os factos previamente apontados e benéfica em estados mais avançados, já que promove eliminação de detritos provenientes do tecido degenerado, e assim, poderá exercer uma estimulação no crescimento neuronal? Poderão ser os níveis da quimiocina estudada preditivos de um AVC recorrente?

Seria extremamente útil e necessário um estudo que pudesse clarificar todas estas questões de forma a melhorar o atendimento e prognóstico dos doentes com AVC, e decidir qual a abordagem farmacológica mais correta e eficaz. Com o intuito de tentar encontrar respostas a estas questões, e de maneira a concluir este trabalho, propomos o projeto de investigação que vigora em anexo.

6. Referências Bibliográficas

1. Galea, J. and D. Brough, The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease. *Journal of inflammation research*, 2013. 6: p. 121.
2. Storey, C.E. and H. Pols, A history of cerebrovascular disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 2009. 95: p. 401-415.
3. Sacco, R.L., et al., An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013.
4. Sousa, M.-B., Aspetos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na cova da Beira-importância dos dados regionais para o planeamento de saúde. *The University of Beira Interior*, 2007: p. 1-142.
5. Truelsen, T., S. Begg, and C. Mathers, The global burden of cerebrovascular.
6. Laborde, C.M., et al., Potential blood biomarkers for stroke. *Expert Review of Proteomics*, 2012. 9(4): p. 437-449.
7. Donnan GA, F.M., Macleod M, Davis SM. , *Stroke*. *Lancet*, 2008. 371: p. 1612-23.
8. Association., A.S., Types of Stroke. Available from: http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/TypesofStroke/Types-of-Stroke_UCM_308531_SubHomePage.jsp, consultado a 20 de janeiro de 2013.
9. Bousser, M.-G., Stroke prevention: an update. *Frontiers of medicine*, 2012. 6(1): p. 22-34.
10. Natário A, A.A., Silva EE, Barros F, Lestro I, Ramires I, Soares I, et al., Unidades de AVC. *Direção-Geral da Saúde.*, 2001.
11. Melo, T.P., J. Ferro, and e. M, Stroke units and stroke services in Portugal. *Cerebrovascular Diseases*, 2003. 15(Suppl. 1): p. 21-22.
12. Correia, M., et al., Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal Incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*, 2004. 35(9): p. 2048-2053.
13. Go, A.S., et al., Heart disease and stroke statistics—2013 update a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2013. 127(1): p. e6-e245.
14. Manual, W.S.S. and W.H. Organization, The WHO STEPwise approach to stroke surveillance. *World Health Organization*. Ge, 2006.
15. Romero, J.R., J. Morris, and A. Pikula, Review: Stroke prevention: modifying risk factors. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 2008. 2(4): p. 287-303.
16. Sacco, R.L., et al., Risk factors. *Stroke*, 1997. 28(7): p. 1507-1517.
17. Pinto, A., et al. Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes. in *Seminars in vascular medicine*. 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.

18. Humphries, S.E. and L. Morgan, Genetic risk factors for stroke and carotid atherosclerosis: insights into pathophysiology from candidate gene approaches. *The Lancet Neurology*, 2004. 3(4): p. 227-235.
19. Unal, E., et al., The effects of lipoprotein (a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*, 2013.
20. Goldstein, L.B., et al., Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006. 37(6): p. 1583-1633.
21. Ling, G., Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention in Stroke-Making the Right Choice. *Current Vascular Pharmacology*, 2012. 10(2): p. 225-237.
22. Hankey, G.J., Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke What Is Their Potential? *Stroke*, 2006. 37(8): p. 2181-2188.
23. Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola, C-reactive protein in ischemic stroke an independent prognostic factor. *Stroke*, 2001. 32(4): p. 917-924.
24. Elkind, M.S., Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *The neurologist*, 2006. 12(3): p. 140-148.
25. Rothstein, L. and G.C. Jickling, Ischemic stroke biomarkers in blood. *Biomarkers*, 2013. 7(1): p. 169-186.
26. Jickling, G.C. and F.R. Sharp, Blood biomarkers of ischemic stroke. *Neurotherapeutics*, 2011. 8(3): p. 349-360.
27. Whiteley, W., M.-C. Tseng, and P. Sandercock, Blood Biomarkers in the Diagnosis of Ischemic Stroke A Systematic Review. *Stroke*, 2008. 39(10): p. 2902-2909.
28. Schutt, R.C., et al., Plasma CXCL12 levels as a predictor of future stroke. *Stroke*, 2012. 43(12): p. 3382-3386.
29. Goazigo, A.R.-L., et al., Current status of chemokines in the adult CNS. *Progress in neurobiology*, 2013.
30. Li, M. and R.M. Ransohoff, Multiple roles of chemokine CXCL12 in the central nervous system: a migration from immunology to neurobiology. *Progress in neurobiology*, 2008. 84(2): p. 116-131.
31. Teicher, B.A. and S.P. Fricker, CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clinical Cancer Research*, 2010. 16(11): p. 2927-2931.
32. Liu, S., et al., CXCR7 Silencing Attenuates Cell Adaptive Response to Stromal Cell Derived Factor 1 α after Hypoxia. *PLoS one*, 2013. 8(1): p. e55290.
33. Sánchez-Martín, L., P. Sánchez-Mateos, and C. Cabañas, CXCR7 impact on CXCL12 biology and disease. *Trends in molecular medicine*, 2012.

34. Uto-Konomi, A., et al., CXCR7 agonists inhibit the function of CXCL12 by down-regulation of CXCR4. *Biochemical and biophysical research communications*, 2013.
35. Patrussi, L. and C. T Baldari, The CXCL12/CXCR4 axis as a therapeutic target in cancer and HIV-1 infection. *Current medicinal chemistry*, 2011. 18(4): p. 497-512.
36. Liekens, S., D. Schols, and S. Hatse, CXCL12-CXCR4 axis in angiogenesis, metastasis and stem cell mobilization. *Current pharmaceutical design*, 2010. 16(35): p. 3903-3920.
37. Fricker, S.P., et al., Characterization of the molecular pharmacology of AMD3100: a specific antagonist of the G-protein coupled chemokine receptor, CXCR4. *Biochemical pharmacology*, 2006. 72(5): p. 588-596.
38. Daubeuf, F., et al., An Antedrug of the CXCL12 Neutraligand Blocks Experimental Allergic Asthma without Systemic Effect in Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 2013. 288(17): p. 11865-11876.
39. Werner, L., H. Guzner-Gur, and I. Dotan, Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 interactions in inflammatory bowel disease. *Theranostics*, 2013. 3(1): p. 40.
40. Matthys, P., et al., AMD3100, a potent and specific antagonist of the stromal cell-derived factor-1 chemokine receptor CXCR4, inhibits autoimmune joint inflammation in IFN- γ receptor-deficient mice. *The Journal of Immunology*, 2001. 167(8): p. 4686-4692.
41. Bajetto, A., et al., Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2001. 22(3): p. 147-184.
42. Stumm, R. and V. Höllt, CXCR4 chemokine receptor 4 regulates neuronal migration and axonal pathfinding in the developing nervous system: implications for neuronal regeneration in the adult brain. *Journal of molecular endocrinology*, 2007. 38(3): p. 377-382.
43. Berger, O., et al., Expression of SDF-1 and CXCR4 during reorganization of the postnatal dentate gyrus. *Developmental neuroscience*, 2006. 29(1-2): p. 48-58.
44. Kim, Y.S., et al., Association between Serum Stromal Cell-Derived Factor-1 α and Long-Term Outcome of Acute Ischemic Stroke. *European Neurology*, 2012. 67(6): p. 363-369.
45. Wang, Y., et al., Roles of chemokine CXCL12 and its receptors in ischemic stroke. *Current drug targets*, 2012. 13(2): p. 166-172.
46. Paczkowska, E., et al., Clinical evidence that very small embryonic-like stem cells are mobilized into peripheral blood in patients after stroke. *Stroke*, 2009. 40(4): p. 1237-1244.
47. Thored, P., et al., Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem cells*, 2006. 24(3): p. 739-747.
48. Bogoslovsky, T., et al., Stromal-derived factor-1 α correlates with circulating endothelial progenitor cells and with acute lesion volume in stroke patients. *Stroke*, 2011. 42(3): p. 618-625.

49. Kucia, M., J. Ratajczak, and M.Z. Ratajczak, Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells. *Biology of the Cell*, 2005. 97(2): p. 133-146.
50. Ruscher, K., et al., Inhibition of CXCL12 signaling attenuates the postischemic immune response and improves functional recovery after stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2013.
51. Huang, J., et al., CXCR4 Antagonist AMD3100 Protects Blood-Brain Barrier Integrity and Reduces Inflammatory Response After Focal Ischemia in Mice. *Stroke*, 2013. 44(1): p. 190-197.
52. Ridker, P.M., Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. *Nutrition reviews*, 2007. 65(s3): p. S253-S259.
53. Tuttolomondo, A., et al., Inflammation in ischemic stroke subtypes. *Current pharmaceutical design*, 2012. 18(28): p. 4289-4310.
54. Kisialiou, A., et al., Blood biomarkers role in acute ischemic stroke patients: higher is worse or better? *Immunity & Ageing*, 2012. 9(1): p. 22.
55. Wang, Q., X.N. Tang, and M.A. Yenari, The inflammatory response in stroke. *Journal of neuroimmunology*, 2007. 184(1): p. 53-68.
56. Ridker, P.M. and J.D. Silvertown, Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *Journal of periodontology*, 2008. 79(8S): p. 1544-1551.
57. Muir, K.W., et al., Inflammation and ischaemic stroke. *Current opinion in neurology*, 2007. 20(3): p. 334-342.
58. Elkind, M., et al., The Levels of Inflammatory Markers in the Treatment of Stroke study (LIMITS): inflammatory biomarkers as risk predictors after lacunar stroke. *International Journal of Stroke*, 2010. 5(2): p. 117-125.
59. Badimon, L. and G. Vilahur, Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia. *Cerebrovascular Diseases*, 2007. 24(Suppl. 1): p. 30-39.
60. Chatterjee M, G.M., Platelet-derived CXCL12 (SDF-1a): basic mechanisms and clinical implications. *J Thromb Haemost.*, 2013.
61. Rodríguez-Yáñez, M. and J. Castillo, Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Current opinion in neurology*, 2008. 21(3): p. 353-357.
62. Chamorro, A., Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovascular Diseases*, 2004. 17(Suppl. 3): p. 1-5.
63. Jaerve, A. and H.W. Müller, Chemokines in CNS injury and repair. *Cell and Tissue Research*, 2012. 349(1): p. 229-248.
64. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1135-1143.
65. Shishehbor, M.H. and D.L. Bhatt, Inflammation and atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*, 2004. 6(2): p. 131-139.
66. Wurster, T., et al., Expression of stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1): a predictor of ischaemic stroke? *European Journal of Neurology*, 2012. 19(3): p. 395-401.

67. Abi-Younes, S., et al., The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. *Circulation research*, 2000. 86(2): p. 131-138.

Capítulo II: Farmácia Comunitária

1. Introdução

As farmácias foram evoluindo na prestação de serviços de saúde e, de meros locais de venda de medicamentos, assim como de produção de medicamentos manipulados para uso humano e veterinário, converteram-se em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes [1]. Dada a sua acessibilidade à população, estas funcionam como uma porta de entrada no Sistema de Saúde prestando cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tentam servir a comunidade sempre com a maior qualidade. O principal objetivo da Farmácia Comunitária (FC) é a cedência de medicamentos em condições que possam reduzir os riscos inerentes ao seu uso e que permitam a monitorização dos resultados clínicos, de modo a que possa ser minimizada a elevada morbi-mortalidade associada aos medicamentos [2].

O farmacêutico comunitário, enquanto especialista do medicamento, promove a adequada utilização de medicamentos pela população, contribuindo decisivamente para que sejam alcançados os *outcomes* clínicos desejados. Estes, são vistos pelos portugueses como os profissionais de saúde que lhes estão mais próximos e lhes são mais afetivos [3]. Contudo, a forma discreta com que o farmacêutico desempenha a sua tarefa, mascara a eficácia e o profissionalismo da sua intervenção [4].

No dia 4 de fevereiro de 2013, iniciei o meu estágio de natureza profissional, integrante no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este estágio contou com uma duração de 800 horas, e realizou-se sob a orientação da diretora técnica e proprietária da Farmácia Parente (FP), a Dra. Júlia Duarte Patrício, uma farmacêutica comunitária com uma vasta experiência profissional. Esta nova etapa do meu percurso académico foi iniciada com grandes expectativas, muita curiosidade e uma enorme vontade de aprender.

O objetivo do estágio curricular ao que o presente relatório se refere foi a aquisição de novos conhecimentos referentes ao funcionamento e à realidade do dia a dia da prática do desempenho profissional do farmacêutico, bem como a aplicação dos conhecimentos que me foram inculcados ao longo do MICF.

No decorrer do estágio foi-me possibilitado o contacto com as mais variadas valências pertencentes à farmácia, desde a execução e receção de encomendas, dispensa e aconselhamento de medicamentos e outros produtos de saúde, aprovisionamento e armazenamento, preparação de medicamentos manipulados, acesso à biblioteca da farmácia, determinação de parâmetros bioquímicos, até à participação em formações no âmbito da Farmácia Comunitária.

Redigo, assim, um relatório respeitante às atividades e conhecimentos adquiridos na prática da frequência deste estágio, onde também procedo a anotações referentes a casos práticos por mim observados.

2. Organização da farmácia

2.1. História e localização da Farmácia Parente

A FP é uma farmácia muito antiga, sendo adquirida pela atual diretora técnica após o falecimento do antigo proprietário. Nessa altura, o leite de magnésia, para o tratamento da obstipação, e o medicamento *Saridon*®, para o alívio de dores, tinham uma elevada expressão. Também se verificava uma soberba venda de supositórios. Relativamente aos antibióticos para o tratamento da desintéria infantil, outrora eram maioritariamente manipulados no âmbito da FC.

A FP situa-se na Rua Primeiro de dezembro, na cidade da Covilhã. Devido à sua localização, aquando da realização do meu estágio, verifiquei que os utentes mais habituais são residentes da zona, sendo a maior parte idosos polimedicados. Também constatei que os psicofármacos afirmam-se como os medicamentos com maior expressão nesta farmácia, seguindo-se pelos medicamentos referentes ao aparelho cardiovascular.

2.2. Horário de funcionamento

A FP tem as suas portas abertas de segunda a sexta-feira, das 9 às 19 horas, sem interrupções para a hora de almoço. Ao sábado funciona das 9 às 13 horas. Importa ainda referir, que quando esta se encontra de permanência mantém-se em funcionamento, ininterruptamente, desde das 9 horas do presente dia até às 9 horas do dia seguinte.

O horário cumprido na PF respeita o que está descrito na portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, que veio revogar a Portaria n.º 31-A/2011, de 11 de janeiro, definindo, portanto, o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, regulando o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos, bem como o valor máximo a cobrar nas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior [5].

Uma das minhas maiores curiosidades no começo desta nova etapa do meu percurso académico, baseava-se em verificar quais os medicamentos e produtos de saúde mais procurados, bem como os serviços mais prestados no regime de serviço permanente. Aquando da realização do meu estágio observacional de 2 dias na farmácia comunitária, também este integrante do meu percurso académico, já me tinha sido desmitificada a ideia conjecturada que não eram somente procurados medicamentos provenientes de situações de urgência e emergência, provindas do hospital. Mas, que por exemplo, recebiam chamadas na procura de leites infantis, pílulas do dia seguinte, preservativos, entre outros. Contudo, a minha curiosidade permaneceu. Deste modo, na FP pude constatar que os medicamentos e serviços procurados no regime de permanência são do mais variado possível, assemelhando-se com o dia a dia em geral. Assistindo-se, porém, a um público mais heterogéneo.

2.3. Recursos humanos, funções e responsabilidades

O quadro pessoal da FP é constituído pela proprietária e diretora técnica da farmácia, dois técnicos de farmácia e um adjuvante técnico de farmácia.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, são deveres da direção técnica: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre a forma de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) somente são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; assegurar que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; certificar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica. O diretor técnico pode ser coadjuvado por farmacêuticos, técnicos de farmácia e por pessoal devidamente habilitado, sob a sua direção e responsabilidade [6].

A principal responsabilidade do farmacêutico é para a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. O aconselhamento acerca do uso racional dos medicamentos, e a monitorização dos doentes, entre outras atividades, no âmbito dos cuidados farmacêuticos, são responsabilidades assumidas pelos farmacêuticos, enquanto profissionais que integram o sistema de saúde. Constituem atividades exclusivas dos farmacêuticos: o contacto com outros profissionais de saúde, o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, a cedência de medicamentos, o seguimento farmacoterapêutico, o contacto com os centros de informação dos medicamentos, a gestão da formação dos colaboradores e a gestão das reclamações. O farmacêutico deve manter-se informado a nível científico, ético e legal, e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente. A formação contínua, sendo esta uma obrigação profissional, deve incluir a frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos, encontros profissionais e científicos, sessões clínicas internas da farmácia, e ainda a leitura de publicações que contribuam para a sua atualização profissional e reforço das suas competências. As atividades profissionais com relevância curricular devem ser registadas, de modo a que o *curriculum vitae* do farmacêutico esteja permanentemente atualizado [2].

Os técnicos e adjuvantes técnicos auxiliam a farmacêutica nas etapas distintas do circuito do medicamento e outros produtos de saúde, desde da sua encomenda e aquisição até à dispensa, sendo que o farmacêutico deve supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário [2].

A farmacêutica e os seus colaboradores estão devidamente identificados, mediante o uso de um cartão contendo o nome e o título profissional. O farmacêutico deve garantir

também, que o pessoal de apoio possui formação atualizada para as tarefas que desempenha [2].

Durante a realização do presente estágio assisti a duas formações no âmbito da FC, uma respeitante ao *Cialis*® e outra referente ao *Daflon*®. Nesta última, foi atribuída intensa importância à posologia do *Daflon*®, pois somente se verifica eficácia clínica comprovada para uma posologia entre 2 a 6 comprimido por dia. Esta formação foi-me útil no sentido de que *à posteriori* me deparei com uma utente a fazer 1 comprimido por dia, tendo a oportunidade de intervir e a aconselhar no sentido de fazer o uso mais adequado, seguro e eficaz do medicamento em causa. Também contactei com um caso, em que o utente reduziu a posologia de 1 comprimido por dia, para metade de 1 comprimido por dia de um MSRM, sem qualquer consentimento médico prévio. Certo é, que devido ao contexto económico atual que o país atravessa, deparamo-nos cada vez mais com utentes que reduzem as doses dos medicamentos autonomamente, de forma a poderem economizar. Daí o papel preponderante do farmacêutico na comunidade, atuando de forma proactiva na promoção da saúde e prevenção de situações indesejáveis.

2.4. Espaço físico da farmácia e divisões funcionais

A organização exterior da FP está concordante com o manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a FC. Assim, esta é facilmente identificada e perceptível a partir de um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA”. Possui, também, uma cruz verde que fica iluminada quando a farmácia se encontra de serviço permanente. Na fachada exterior é possível observar uma placa com o nome da farmácia e do diretor técnico, dados relativos ao horário de funcionamento, assim como informações acerca das farmácias do município da Covilhã em regime de serviço permanente. A farmácia está instalada ao nível da rua permitindo uma entrada acessível a todos os utentes, revestindo-se este facto de grande importância no que concerne a crianças, idosos e deficientes motores [2]. A única montra pertencente a esta farmácia é, geralmente, renovada de forma a dar a conhecer determinados produtos de saúde e apelar à sua compra.

A zona interior da FP contém instalações adequadas, oferecendo um ambiente tranquilo, seguro e profissional, possibilitando uma comunicação eficaz com os utentes. A farmácia encontra-se adequadamente limpa, ventilada e iluminada. As áreas de trabalho, prateleiras e armários são providos de superfícies lisas, sendo sua a lavagem simples. Interiormente pode-se ainda visualizar uma placa onde consta a identificação do diretor técnico. Para garantir a segurança, existem câmaras de vigilância com gravação de imagem no interior da farmácia.

Respeitando Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, que cita quais as divisões que as farmácias devem dispor, as farmácias devem ter as seguintes divisões: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias [6]. A FP satisfaz estas exigências discriminadas pelo Decreto-Lei acima referido, sendo esta organizada por dois pisos. O piso 0 é constituído por distintas áreas, tais como a zona de atendimento ao público, a área de

recepção de encomendas, o laboratório, o escritório e a biblioteca. No piso -1 encontra-se o armazém, o vestiário e as instalações sanitárias.

Zona de atendimento ao público: Esta zona apresenta dois balcões de atendimento, posicionados de maneira a que seja proporcionada a maior privacidade, confidencialidade e comodidade possível, estando equipados com o material informático necessário.

Atrás da zona de atendimento apresentam-se prateleiras onde são expostos determinados produtos, especialmente medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou over-the-counter (OTC's), produtos de higiene íntima e saúde sexual, produtos de fitoterapia, suplementos alimentares, produtos de emagrecimento, produtos de puericultura e produtos cosméticos, mais propriamente, tintas capilares. Anexa à parte interior dos balcões de atendimento podemos observar uma mesa de vidro destinada à exposição de produtos de dermocosmética, sendo que na altura da realização do meu estágio estava feita uma exposição relativa a cremes antirrugas e à novidade beauty balm (BB) da *Vichy*®.

As secretárias que constituem os balcões de atendimento estão equipadas interiormente por gavetas e prateleiras, onde são arrumados cremes para o cuidado dos pés, termómetros, seringas, emplastros, compressas, adesivos e produtos de ortopedia como, cotoveleiras, pés elásticos, colares cervicais, etc.

Ainda na zona de atendimento, existem vitrinas alinhadas lateralmente, onde se visualizam essencialmente produtos do âmbito da cosmética e dermocosmética com um leque alargado a várias marcas, entre elas, a *Vichy*®, a *La Roche Posay*®, a *Avène*®, a *Ducray*®, a *Aderma*®, a *Klorane*®, a *Elancyl*®... Na parte superior das vitrinas encontram-se dispositivos médicos, mais especificamente, medidores da pressão arterial.

A zona de atendimento está munida de uma balança para adultos, que dá informação relativa ao peso corporal e à altura. Esta funciona mediante a aquisição de uma ficha no balcão de atendimento. Também existe uma balança destinada a bebés. Podemos ainda dispor de uma máquina que realiza a medição dos valores de pressão arterial e de um contentor de recolha pertencente à VALORMED.

A FP possui bancos na zona de atendimento para que os utentes possam aguardar pelo seu atendimento de maneira mais cómoda, e de certa forma de grande utilidade para os utentes mais idosos.

Área de recepção de encomendas: Localiza-se na parte interior da zona de atendimento e apresenta ligação com as restantes áreas, sendo a entrada nesta zona interdita ao público. Esta área está equipada por secretárias; um computador com um aparelho de leitura ótica, onde se faz a recepção e conferência de encomendas, revisão de vendas, apontamentos acerca de utentes com regime de lanifícios, consultas de stocks, esclarecimento de dúvidas, assim como todos os processos que não sejam a venda propriamente dita e uma impressora. Também nesta área existe uma zona de arrumação constituída por móveis com sistema de gavetas deslizantes, onde os medicamentos são arrumados segundo uma ordem que descrevo

mais à frente. Na FP não se verifica a separação em termos de arrumação entre medicamentos de marca e genéricos.

O arquivo de certos documentos pertencentes à gestão de encomendas, como por exemplo faturas dos armazenistas, guias de remessa, notas de crédito, notas de devoluções, entre outros, também se encontra guardado nesta área.

Atualmente, os estupefacientes e psicotrópicos na FP estão arrumados concomitantemente com os outros medicamentos, o que contraste com o sucedido outrora, visto que estes eram arrumados num cofre destinado a esse efeito.

Laboratório: O laboratório da FP é constituído por uma bancada e dividido em três pequenas áreas: a área de lavagem, a área de trabalho e a área de pesagem. O laboratório está provido com todo o material definido por lei, e apresenta condições de luminosidade, ventilação, temperatura e humidade apropriadas. Sempre presente na bancada de trabalho do laboratório, e portanto com acesso facilitado, encontra-se uma garrafa com água purificada, pois quase diariamente é bastante frequente a solicitação de reconstituição de preparações extemporâneas, particularmente de antibióticos, nomeadamente a nível pediátrico, incidindo ainda mais esta necessidade nos dias de serviço permanente.

Escritório: Aqui realiza-se todo o trabalho concernente ao âmbito administrativo, tratando-se de toda a burocracia necessária ao bom funcionamento da farmácia. O escritório está equipado com uma impressora multifunções e fax.

Biblioteca: A FP possui na sua biblioteca diversas fontes de informação, que descreverei mais à frente em pormenor.

Armazém: No armazém da FP reúnem-se temporariamente todos os produtos que não conseguem ser organizados nos devidos locais, isto é, na zona de arrumação existente na área de receção de encomendas, por inexistência de espaço. Encontram-se organizados pela mesma lógica da sua organização nos locais principais.

Vestiário: Local onde se colocam as batas de trabalho e adereços de vestuário.

Instalações sanitárias: Essencialmente para uso do pessoal da farmácia. Todavia, em certos casos, também podem ser usadas pelos utentes, por exemplo, para a recolha de urina empregada na realização de testes de gravidez, ou por outros motivos plausíveis.

2.5. Recursos informáticos

O Software utilizado na Farmácia Parente aquando da realização do meu estágio era o Sifarma Clássico, da Associação Nacional de Farmácias (ANF), tendo-se implementado recentemente o Sifarma 2000, portanto, o sistema informático mais recente. Disponível em todos os computadores, este programa reveste-se de extrema importância, ao permitir executar tarefas como a gestão e receção de encomendas; gestão de stocks e devoluções; revisão das vendas; faturação; controlo dos prazos de validade; emissão de documentos; histórico de compra e venda, entre outras. Podemos aceder de forma rápida a informações referentes a um certo fármaco, como posologia, interações e contra-indicações; verificar as vendas efetuadas por cada operador; aceder a listas de utentes registados no sistema; verificar se um certo medicamento apresenta grupo homogéneo e consultar a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*). Também possibilita que seja prestado o melhor atendimento possível, pois permite ao farmacêutico dedicar mais tempo ao utente, reduzindo também a probabilidade de erro na venda, por exemplo, não permite realizar a venda de mais do que quatro medicamentos por receita.

O Sifarma encontra-se em constante atualização respeitante à informação relativa aos preços, dicionário de produtos, grupos homogéneos, etc. Na FP é respeitada uma metodologia que permite evitar a perda de informação em caso de avaria informática ou acidente, através de uma fácil e rápida recuperação de dados, designadamente recorrendo a um eficaz sistema de cópias de segurança, realizado diariamente antes do fecho da farmácia [2]. A fim de minimizar erros, cada operador possui um código de acesso a este sistema.

2.6. A farmácia antes da aplicação informática

Antes de as farmácias possuírem sistemas informáticos, o atendimento desempenhava-se de igual forma com sucesso. Para tal, recorria-se ao Índice Nacional Terapêutico para verificar qual a percentagem de comparticipação que se aplicava a cada situação particular, e posteriormente era descontado esse valor ao Preço de Venda ao Público (PVP).

2.7. Legislação farmacêutica

A legislação aplicável à Farmácia Comunitária é consumada na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED) e no Diário da República.

2.8. Gestão de qualidade

Atualmente, a FP não está certificada por nenhum sistema de qualidade, podendo ser este um objetivo futuro.

3. Informação e documentação científica

O farmacêutico deve procurar manter-se ao alcance da atualização do conhecimento científico e acompanhar a introdução de novos medicamentos no mercado, fornecendo a informação mais atual e correta aquando da dispensa dos medicamentos, e estar preparado para responder a todas as questões efetuadas pelos utentes cada vez mais informados. É essencial que exista uma biblioteca adequada e continuamente atualizada, seja em edição de papel ou em suporte informático, para que o farmacêutico possa clarificar as dúvidas que vão surgindo [2]. Dado que o farmacêutico tem acesso a um leque de informação vastíssimo, cabe-lhe saber filtrar e selecionar toda essa informação tendo em conta as suas necessidades.

3.1. Publicações obrigatórias

Conforme a Deliberação n.º414/CD/2007, de 29 de outubro, os documentos que a farmácia deve dispor obrigatoriamente na sua biblioteca nos termos do DL n.º307/2007, de 31 de agosto, são a Farmacopeia Portuguesa e respetivos anexos, e o Prontuário Terapêutico [5,7].

No processo de cedência de medicamentos, o farmacêutico deve obrigatoriamente dispor de um acesso físico ou eletrónico que contenha informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização de medicamento. Fontes consideradas de acesso obrigatório no momento da cedência de medicamentos são o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) [2].

Durante a realização do estágio tive necessidade de ir confirmar e consolidar conhecimentos, através da consulta do Prontuário Terapêutico, permitindo-me assim prestar um serviço com mais segurança e qualidade.

3.2. A biblioteca básica da farmácia

Existem ainda outras fontes de informação de elevada importância para consulta na farmácia, como sejam o Formulário Galénico Português (FGP), as BPF, o Manual dos Medicamentos não prescritos, o Direito Farmacêutico, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, o *Index Merck*, o Dicionário de Termos Médicos, o *Simposium* Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico, o *Martindale*, o *British National Formulary* e o *Epocrates* online [2].

3.3. Centros de informação

A informação de medicamentos é uma atividade que permite o tratamento e a comunicação de dados sobre os vários aspetos relacionados com o medicamento, contribuindo para uma terapêutica mais segura e racional [8]. Para esclarecer alguma dúvida, as farmácias podem contactar algumas estruturas de apoio: o Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos (CIM), o Centro de Informação sobre Medicamentos pertencente à

ANF (CEDIME), o Centro de Informação do Medicamento do INFARMED (CIMI), o Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR), o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) e o Centro Tecnológico do Medicamento (CETMED).

Durante o período de estágio na farmácia, não se estabeleceu qualquer contacto com centros de informação.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na farmácia pode-se ter acesso a medicamentos e a outros produtos de saúde. Nos termos do regime jurídico do medicamento é relevante que se faça a distinção entre medicamentos e outros produtos de saúde, uma vez que os primeiros estão sujeitos a legislação específica dada a sua natureza.

4.1. Regime jurídico dos medicamentos e conceitos importantes

O regime jurídico relativo aos medicamentos pode ser consultado no Decreto-Lei n.º176/2006 (Estatuto do Medicamento) [9]. A principal finalidade de toda legislação prende-se com a proteção e promoção da saúde pública. Segundo o Decreto-Lei citado acima, passo a definir alguns conceitos:

- **Denominação comum** - “designação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde para substâncias ativas de medicamentos (DCI), de acordo com regras definidas e que não pode ser objeto de registo de marca ou de nome, ou, na falta desta, a designação comum habitual ou nome genérico de uma substância ativa de um medicamento, nos termos adaptados a Portugal ou definidos periodicamente pelo INFARMED, I.P.” [9,12];
- **Medicamento** - “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [9,12];
- **Medicamento genérico** - “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [9,12];
- **Medicamento de referência** - “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos” [9,12];

- **Medicamento homeopático** - “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”;
- **Forma farmacêutica** - “estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado” [9,12];
- **Fórmula magistral** - “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” [9,12];
- **Preparado oficial** - “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” [9,12];
- **Produto cosmético** - “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [10];
- **Dispositivo médico** - “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:
 - Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
 - Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
 - Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
 - Controlo da conceção” [11];

- **Substância ativa** - qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser utilizada no fabrico de um medicamento e que, quando utilizada no seu fabrico, se torna um princípio ativo desse medicamento, destinado a exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ou a estabelecer um diagnóstico médico [9,12];
- **Estupefaciente** - substância que atua no sistema nervoso alterando o estado psíquico e físico de um organismo de várias formas, desde induzirem o sono e total imobilização até à euforia e excitação. Estas substâncias com efeito de redução da dor, ou seja, potentes analgésicos, são suscetíveis de provocar dependência e podem modificar o humor ou o comportamento. Também são conhecidos como narcóticos [13];
- **Substância Psicotrópica** - qualquer substância que age no sistema nervoso central e é capaz de afetar a mente, as emoções e o comportamento. Pode possuir efeito estimulante, depressor ou desviante [13].

4.2. Identificação das diferentes gamas de medicamentos e produtos de saúde disponíveis na farmácia

Temos à disposição na farmácia uma grande panóplia de medicamentos e outros produtos de saúde: MSRM; MNSRM; produtos cosméticos e dermofarmacêuticos; preparações officinais e magistrais; medicamentos homeopáticos e produtos farmacêuticos homeopáticos; produtos dietéticos; produtos para alimentação especial; produtos fitoterapêuticos; produtos e medicamentos de uso veterinário; dispositivos médicos, como material ortopédico, ótico, acústico, pediátrico e higiênico; artigos de penso e sutura, e medicamentos de uso veterinário (MUV).

4.3. Sistemas de classificação mais utilizados na Farmácia Comunitária

Classificação ATC

Hoje em dia, a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é o sistema de classificação de fármacos mais amplamente conhecido. Este sistema de classificação divide os fármacos em diferentes grupos tendo em atenção o órgão ou sistema em que atuam e/ou com as suas características terapêuticas e químicas. Assim, a classificação ATC é muito útil para o estudo da utilização de medicamentos e classifica-os tendo em conta a sua finalidade, as suas propriedades terapêuticas, químicas e as suas propriedades farmacológicas [14].

Classificação farmacoterapêutica

A classificação farmacoterapêutica dos medicamentos é uma classificação que se impõe para a identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. Razão para a qual desde sempre os produtos têm sido classificados de acordo com uma sistematização agrupada em função da identidade, entre eles, e das indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados [15]. Existe uma correspondência entre a classificação farmacoterapêutica e a classificação ATC [16].

Classificação por forma farmacêutica

Os medicamentos podem também ser agrupados tendo como referência a forma farmacêutica, em comprimidos e cápsulas; granulados e pós; soluções orais, elixires e xaropes; emulsões e suspensões; pastilhas; cremes e pomadas; loções e geles; óvulos e supositórios; aerossóis; gotas nasais e auriculares; colírios; pensos transdérmicos; injetáveis; entre outros.

Na FP os produtos são agrupados segundo a forma farmacêutica e, dentro desta disposição, ordenadas alfabeticamente por DCI ou nome comercial, tendo também em atenção o prazo de validade.

5. Aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks

O meu estágio iniciou-se nesta área, sendo deveras importante para a próxima etapa, o atendimento, pois para se efetuar um aconselhamento e uma dispensa de medicamentos e de outros produtos de saúde perspicaz é necessário ter bem presente os locais onde todos os produtos existentes na farmácia se encontram arrumados, a fim de economizar eventuais perdas de tempo na procura dos produtos solicitados pelos utentes.

5.1. Definição de critérios para a seleção de um fornecedor

A FP tem preferência por cooperativas farmacêuticas, tais como a Plural e a Udifar, recorrendo por vezes à OCP, uma empresa multinacional.

A escolha de fornecedores é realizada dando especial enfoque a diversos fatores. A oferta de melhores condições de negociação incluindo melhores condições de pagamento (datas limite de pagamento mais favoráveis), o menor custo dos produtos, as bonificações, o menor tempo de entrega, as campanhas auspiciosas e a frequência das entregas realizadas são aspetos cruciais na decisão da escolha do fornecedor.

5.2. Definição de critérios para a aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde

Atualmente, não faz grande sentido se investir muito capital em elevadas quantidades de produtos farmacêuticos, principalmente no que toca a produtos de pouca rotatividade, uma vez que os fornecedores asseguram uma distribuição diária dos mesmos.

Vulgarmente, os armazenistas oferecem mais vantagens quando comparados com os laboratórios farmacêuticos, dado que não há necessidade de aquisição de elevadas quantidades de produtos, efetuam várias entregas diárias, a aquisição de produtos por esta via é menos demorada, oferecem maior facilidade de contacto, e apresentam condições comerciais e financeiras mais apelativas. Porém, determinados produtos, como produtos de grande procura sazonal, produtos de rotatividade elevada, produtos de dermocosmética, suplementos alimentares, entre outros, é compensatório realizar a compra diretamente aos laboratórios, a fim de permitir à farmácia oferecer preços mais competitivos.

No período de realização do meu estágio foram comprados diretamente ao laboratório, com recurso a delegados de informação médica, produtos cosméticos da *Vichy*® e o suplemento alimentar *Centrum*®.

5.3. Realização, receção e conferência de encomendas

Elaboração e transmissão de uma encomenda

A criação de uma encomenda encontra-se bastante facilitada com a aplicação informática Sifarma. Este programa constitui um precioso auxílio na tarefa da gestão de stocks, pois aquando da criação da ficha de um certo produto são definidos níveis mínimos e máximos de stock, podendo estes níveis ser alterados a qualquer momento, de acordo com a expressão do produto em causa. Assim, quando um certo produto é vendido, o programa atualiza automaticamente o stock. Desta forma, quando o stock for inferior aos níveis máximos previamente estabelecidos, o produto em causa vai automaticamente para a proposta de encomenda, podendo esta ser posteriormente confirmada ou rejeitada. O número de unidades propostas pelo Sifarma é igual àquele que permite igualar o stock máximo estabelecido. A proposta de encomenda deve ser sempre retificada para verificar se a encomenda se adequa às necessidades da farmácia e para de certa forma diminuir a probabilidade de ocorrência de erros, podendo ser retirados ou adicionados produtos a esta.

Após a elaboração da encomenda, procede-se à transmissão da mesma. A maioria das encomendas transmitem-se informaticamente via modem para o armazenista selecionado. Contudo, em condições excecionais, quando o medicamento/produto requerido para um utente tenha uma urgência maior, pode ser feita manualmente, via telefone. Na FP este procedimento também era efetivado, por exemplo, para produtos rateados. Neste caso, os medicamentos solicitados por esta via são adicionados a uma encomenda feita posteriormente.

Quando um determinado produto encontra-se esgotado nos fornecedores, a FP recorre a outra farmácia, mais especificamente à Farmácia Pedroso, assim como o processo recíproco acontece. No menu “gestão de encomendas” do Sifarma torna-se possível verificar o estado da encomenda efetuada.

Receção e conferência de encomendas

As encomendas dão entrada na farmácia através de uns contentores plásticos, denotados de “banheiras”. Para se dar início ao processo de receção, basta seleccionar na aplicação informática, o item que permite o rececionamento da encomenda. Cada produto farmacêutico tem um código intrínseco que o identifica. A entrada dos distintos produtos é realizada recorrendo à leitura ótica dos respetivos códigos de barras, devendo ser sempre iniciada por aqueles produtos que exijam condições de armazenamento especiais. Uma ficha deve ser criada sempre que entra na farmácia um produto novo, que permitirá a consulta de stocks e fornecerá informações relativas ao local específico onde este produto farmacêutico está armazenado.

Durante o processo de receção deve verificar-se parâmetros como o preço de venda à farmácia (PVF), o preço de venda ao público (PVP), o preço impresso na cartonagem (PIC), e se o valor monetário do total da encomenda apontado na fatura está correto. Também se deve ter em conta ao prazo de validade dos produtos, e no caso de este ser inferior ao registado no sistema, deve proceder-se à alteração, ficando sempre registado o prazo de validade mais curto. É crucial ter em atenção a possível oferta de bónus, ou seja, a oferta de um determinado número de embalagens na compra de um dado produto numa certa quantidade. Deve ser ainda verificada a integridade das embalagens dos produtos e averiguar se as quantidades encomendadas estão concordantes com a quantidade fornecida, pois ainda que em casos excepcionais, podem chegar à farmácia quantidades inferiores às debitadas ou fornecerem um produto diferente do que foi encomendado. No caso de haver faltas ou existirem produtos esgotados vem discriminado na guia de remessa/fatura a fundamentação para o sucedido, que pode ser: “esgotado”, “retirado do mercado”, “suspensão”, “não comercializamos”, “gestão pendente” ou “aguardamos”.

Após se ter dado entrada à encomenda, mas antes de confirmar a sua entrega, transferem-se as faltas de produtos que se encontrem temporariamente indisponíveis para outro fornecedor, ou seja, os produtos encomendados e não fornecidos, passam a estar integrantes na proposta de encomenda de outro distribuidor.

Assim a tarefa de entrada das encomendas se dá por concluída, constata-se uma atualização automática dos stocks, prazos de validade e preços dos medicamentos que foram sujeitos a alteração. Assim, reveste-se de extrema importância, que o farmacêutico aquando da dispensa de medicamentos ou outros produtos de saúde ao utente verifique se o PIC coincide com o valor debitado automaticamente pelo sistema. Valor este procedente de novas atualizações provenientes de introduções de mais medicamentos/produtos no sistema. Durante o estágio visualizei, entre outras, uma situação em que o preço debitado pelo

sistema para um medicamento era inferior ao preço que a farmácia pagou por ele ao fornecedor (PVF), estando a farmácia a ficar prejudicada. Daí o papel de extrema relevância do farmacêutico, pois erros deste devem ser evitados ao máximo de maneira a que a farmácia tenha um desenvolvimento sustentável, sobretudo na crise económica que o país atravessa.

A receção tanto de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes assim como de benzodiazepinas, para além da fatura ou guia de remessa que também acompanha os outros produtos, deve estar anexa uma requisição em duplicado. O original é carimbado, posteriormente rubricado pelo diretor técnico e facultado ao fornecedor para comprovar a entrega do produto. O duplicado fica no arquivo da farmácia por um período de três anos.

Todas as guias de remessa/faturas ficam arquivadas para posterior comparação com o resumo das faturas emitidos pelo fornecedor e enviados para a farmácia mensalmente. Os pagamentos são efetuados aos fornecedores dentro dos prazos estabelecidos.

5.4. Marcação de preços

A sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS) implica a adoção de medidas de maior eficiência na utilização de medicamentos que também sejam traduzidas por relevantes poupanças de encargos públicos [17]. O regime de preços dos MSRM e dos MNSRM participados é fixado por Decreto-Lei, competindo ao INFARMED regular e autorizar o preço dos medicamentos participados pelo SNS [9].

Nos produtos em que o PVP comparece referenciado na embalagem, torna-se obrigatório cumpri-lo. Produtos em que o PVP não vem marcado na cartonagem, sendo vulgarmente MSNRM, possuem uma margem livre já que também se pode realizar a sua venda fora da farmácia, devendo, portanto, aplicar-se as margens legais de comercialização conforme o produto tenha o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) a 6% ou a 23%. O PVP corresponde ao PVF multiplicado pela margem de comercialização, sendo que na FP todos os produtos marcados com IVA a 6% passa-se para uma margem de 22%, e os produtos previamente marcados com IVA de 22% é aplicada a margem de comercialização de 25%, já com o IVA incorporado.

Na totalidade do preço pago pelo utente está incorporado o preço de venda ao armazenista (PVA), a margem de comercialização do distribuidor grossista, a margem de comercialização do retalhista, a taxa sobre a comercialização de medicamentos e o IVA [18].

O Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro, procede à alteração da margem de comercialização das empresas grossistas e farmácias, numa base regressiva e por escalões de preços, no último dos quais a margem é um valor fixo independentemente do preço do medicamento, passando as margens de comercialização a incorporar também valores fixos para as farmácias e para os grossistas [18]. Até então, atendendo ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, as margens máximas de comercialização dos medicamentos participados e não participados eram de 8% calculada sobre o PVP e deduzido o IVA para os grossistas e de 20% para as farmácias, determinado da mesma forma [19]. Portanto, atualmente as margens máximas de comercialização com PVA superior a 50€, mantêm-se

constante no valor de 10,35€ (Anexo VI) [18]. O sistema que agora se instituiu visa incentivar a venda de produtos farmacêuticos menos dispendiosos para os utentes e, assim, contribuir para uma acentuada redução da despesa pública com medicamentos [18]. Na FP, torna-se possível verificar que a percentagem de venda de medicamentos genéricos é significativa.

5.5. Definição de critérios e condições de armazenamento

Na FP os produtos são agrupados segundo a forma farmacêutica e, dentro desta disposição, ordenadas alfabeticamente por DCI ou nome comercial, tendo também em atenção o prazo de validade consoante a regra “*first in, first out*”, isto é, o primeiro produto a dar entrada na farmácia terá de ser o primeiro a sair. Há uma separação física destinada a formas farmacêuticas como cremes, pomadas e geles. Também existe um módulo constituído por algumas gavetas onde são arrumadas insulinas e determinados produtos do protocolo de diabetes, supositórios e injetáveis, que não necessitem de refrigeração. Deve ter-se em conta as especificações dos produtos quanto á temperatura, iluminação e humidade, de maneira a garantir que este é armazenado e conservado eficazmente, mantendo a sua estabilidade. Produtos termolábeis, como por exemplo, insulinas, vacinas e alguns medicamentos de uso oftálmico, entre outros, devem ser armazenados no frigorífico. Na farmácia existem sondas que registam e monitorizam a temperatura e humidade.

Noutro módulo apresentam-se produtos de uso interno, bem como colírios e formas farmacêuticas semissólidas destinadas a uso oftálmico. Na zona superior apresentam-se dispostas formas farmacêuticas líquidas, como xaropes, elixires, soluções desinfetantes, entre outros. Os produtos de uso veterinário estão armazenados num armário destinado a esse efeito.

5.6. Controlo de prazos de validade

Ao ser feito o controlo dos prazos de validade evita-se que haja produtos na farmácia fora de prazo, e portanto, desvalorizados. Por outro lado, também possibilita a prestação de um serviço com mais qualidade, no sentido de que evita a cedência ao utente de um produto em mau estado de conservação, assegurando a segurança e eficácia do mesmo.

Quando se efetua a entrada das encomendas no sistema inicia-se uma primeira fase de controlo dos prazos de validade, ao garantir que o prazo de validade presente na ficha de um produto seja o da embalagem que apresenta a validade mais curta. Por outro lado, tal como expus anteriormente, a arrumação seguindo o princípio “*first in, first out*”, diminui o tempo de permanência dos produtos na farmácia, uma vez que os produtos com prazo de validade menor são dispensados em primeiro lugar.

O controlo dos prazos de validade é executado comumente todos os meses com o intuito de fazer o levantamento da lista de medicamentos, cujo fim da validade ocorre durante os 3 meses seguintes. O sistema informático facilita este procedimento, pois permite a criação de listagens de produtos com validade mais curta, que podem ser agrupados, por exemplo, por família, e são separados dos restantes através da sua colocação em contentores

plásticos. É feita a conferência de se a validade que foi inserida no sistema corresponde, de facto, à validade menor. No caso de isto não se verificar, tem se haver retificação dos dados referentes à validade na ficha do produto em causa.

5.7. Processamento de devoluções

Voltando a abordar o assunto referido acima, como a título de exemplo, os produtos em que se constata um prazo de validade inferior a 3 meses, são devolvidos ao último fornecedor que os abasteceu, elaborando-se uma nota de devolução em duplicado (uma impressão fica na farmácia e a outra acompanha o produto para o distribuidor). Perante este facto, duas hipóteses poderão surgir: se a devolução for aceite, o fornecedor emite à farmácia uma nota de crédito; caso contrário, os produtos são enviados novamente para a farmácia, tendo de se realizar a quebra do produto a fim de corrigir o stock.

Existem diversas razões fundamentam uma devolução, designadamente medicamentos não encomendados e fornecidos, troca de medicamentos, medicamentos fora ou prestes a ultrapassarem o prazo de validade, produtos com embalagens que perderam a integridade; medicamentos retirados do mercado ou lotes de medicamentos cuja recolha foi ordenada pelo INFARMED.

No período em que efetuei o meu estágio deparei-me com duas situações passíveis de originar devoluções. Foi publicado o Despacho n.º4294-A/2013, a 22 de março, que veio aplicar, uma diminuição de 15% aos PVP fixados pelo artigo 3.º da Portaria n.º364/2012, de 13 de junho, relativos a reagentes (tiras-testes) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria, e das agulhas, seringas e lancetas destinadas a pessoas com diabetes, a partir de 1 de abril do mesmo ano. Foi fornecido um prazo de escoamento às farmácias, sendo este até ao dia 30 de junho de 2013 [20]. Assim, a partir desta data, a farmácia não poderia ter efetuado mais vendas de produtos com preços antigos, revestindo-se de grande importância um controlo atempado e precoce do preço destes produtos farmacêuticos, a fim de devolver os que não estavam concordantes com as regras definidas pelo despacho relatado acima. A outra situação prende-se com as alegações de saúde contempladas nos suplementos alimentares, sendo o principal objetivo assegurar que as alegações de saúde contidas nestes produtos são verdadeiras, claras, fiáveis e úteis para o consumidor. Ora, tendo em conta o Ofício Circular n.º1793/2013 da ANF, não são permitidas quaisquer mensagens ou imagens que declarem, sugiram ou impliquem a existência de uma relação entre um dos seus constituintes e a saúde, afirmando ou possam dar a entender propriedades de prevenção, tratamento ou cura de doenças. A legislação em vigor previu o escoamento de suplementos alimentares que não estivessem em conformidade com o disposto no referido regulamento, até ao dia 14 de junho de 2013. Sendo assim, os produtos não concordantes com o presente ofício deveriam ter sido devolvidos, sob pena de poderem ter sido apreendidos no âmbito de uma fiscalização realizada pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE).

Importa ainda referir, que os suplementos alimentares não são da área de competência do INFARMED, I.P. pelo que a notificação de qualquer informação referente a

este tipo de produtos está sob a responsabilidade da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo fulcral a pessoa do doente [21]. O atendimento ao utente é transversal à imagem da farmácia. Um bom atendimento contribui para a formação e desenvolvimento de uma relação mais próxima entre o farmacêutico e o utente, levando à fidelização.

6.1. A interação com o utente e aspetos éticos associados

As funções assumidas pelo farmacêutico na sociedade portuguesa traduzem-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento. O farmacêutico, cuja presença constante é obrigatória em cada farmácia, está apto a prestar todos os esclarecimentos e aconselhamento, desde as interações medicamentosas, contraindicações e reações adversas à seleção do fármaco mais adequado, sendo este o último profissional com que o utente contacta antes de inicializar a terapêutica instituída [4].

Face à heterogeneidade da população com que o farmacêutico contacta torna-se necessário que haja uma adequação da postura e da linguagem de acordo com o nível sociocultural do utente, que deve ser sempre tratado com respeito. Para além da comunicação verbal, em alguns casos é demasiado importante que seja facultada informação por escrito. O farmacêutico tem a obrigação de se certificar que o utente entendeu a posologia do medicamento. Para tal, durante a fase de realização do estágio, solicitei inúmeras vezes aos utentes para repetirem informações que lhes transmiti, como a posologia, a forma de administração, as condições de conservação e/ou a duração do tratamento, pois só assim me conseguia assegurar que o utente efetuava um uso correto e racional do medicamento ou do produto de saúde. Registei, sempre que me era permitido, algumas informações nas embalagens dos medicamentos. Também recorri ao uso de pictogramas. Foi-me possível observar que ocorrem muitos erros de medicação, podendo ser justificação para esse facto, a insuficiência ou não perceção da informação facultada, a qualidade da informação prestada, e por consequência a falta de *compliance* do utente à sua terapêutica.

O farmacêutico deve ser regido por aspetos éticos profissionais. Fármacos integrantes do grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, mais concretamente as benzodiazepinas, são solicitados com muita frequência pelos utentes sem a presença de receita médica. Também verifiquei uma procura um tanto ao quanto constante de antibióticos sem qualquer prescrição médica. O farmacêutico de forma alguma deve ceder a esta procura devendo elucidar o utente relativamente ao porquê da sua repugnância da cedência destes fármacos, pelas razões científicas a eles associadas, zelando incessantemente pela saúde do utente e pela saúde pública. O farmacêutico deve reger-se por valores de credibilidade profissional, modéstia e acima de tudo competência.

6.2. Promoção e aplicação dos princípios da farmacovigilância

A farmacovigilância é definida como a ciência e as atividades relativas à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema de saúde [22]. O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992, é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., que o coordena, e por quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, e Sul [23].

A notificação de reações adversas medicamentosas (RAMs) por profissionais de saúde ou utentes é fundamental para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos.²³ Cabe ao farmacêutico prevenir e/ou detetar precocemente algumas RAMs. Desta forma, se um profissional de saúde ou até mesmo o utente estiver perante uma suspeita de RAM deve notifica-la, tendo em conta a descrição da RAM (sinais e sintomas), bem como a sua gravidade, duração e evolução; a relação entre os sinais e os sintomas com a toma dos medicamentos; o medicamento suspeito; a data de início e de suspensão do medicamento; o seu lote; a via de administração; a indicação terapêutica; e outros medicamentos que o doente esteja a administrar (incluindo os MNSRM) [2]. Para tal, deverá efetuá-lo diretamente no site do INFARMED ou preencher ou formulário próprio em formato de papel (Anexo VII). As notificações devem ser enviadas tão rápido quanto possível em relação à data da ocorrência, sem ultrapassar os 15 dias consecutivos [24].

Durante o período de estágio, não foi necessário realizar nenhuma notificação de RAMs.

6.3. Conservação domiciliária de medicamentos

Existem medicamentos que requerem um modo de conservação particular, como insulinas, colírios, vacinas, etc.

Durante a minha frequência no presente estágio verifiquei que alguns utentes não estavam inquiridos acerca da correta conservação de medicamentos. No que concerne a certos antibióticos, alguns utentes referiram que não costumavam colocá-los no frigorífico, bem como demonstravam não saber que após a sua reconstituição, a suspensão tem validade de 14 dias. Relativamente a colírios, certos utentes faziam uma utilização superior a 30 dias.

6.4. Reencaminhamento de medicamentos fora de uso

Para além de muitos outros aconselhamentos aos utentes dados pelos farmacêuticos ao balcão da farmácia, a sensibilização para as boas práticas ambientais é mais uma ação relevante prestada por estes profissionais [25]. A Indústria Farmacêutica, responsável pela gestão dos resíduos de embalagens que coloca no mercado, associou-se às farmácias e a distribuidores para criar a VALORMED (Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.).

A FP está provida de contentores onde os utentes podem colocar embalagens de medicamentos de uso humano e veterinário, e outros produtos equiparados a medicamentos, cuja validade tenha sido ultrapassada, ou que por algum motivo, entre eles a interrupção da terapêutica, já não terão mais utilização. Quando estes contentores se encontram cheios, são selados e é preenchida uma ficha do contentor, onde se coloca a identificação da farmácia e respetivo código, o peso do contentor, o distribuidor que irá proceder à sua recolha, a data da recolha, e, por fim, a assinatura do operador. Esta ficha é levada pelo distribuidor que se encarrega de efetuar a devolução dos contentores à VALORMED, sendo que o duplicado fica guardado na farmácia por tempo indeterminado. Chegados à VALORMED é realizada uma triagem, em que os resíduos suscetíveis de serem reutilizados são reciclados, e os resíduos sem qualquer tipo de utilidade, destruídos por incineração [26].

Durante o estágio presenciei diariamente a entrega de medicamentos fora de uso. Os utentes da FP demonstraram estar sensibilizados para as questões ambientais, tão em voga hoje em dia, aderindo com sucesso ao programa da VALORMED.

7. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é um ato com elevada carga científica associada, não considerando de forma alguma um ato meramente comercial.

7.1. Prescrição médica - avaliação da sua autenticidade e validade

A legislação que suporta a prescrição de medicamentos foi alterada para promover a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI), ou seja, pelo nome da substância ativa do medicamento [27].

A Lei n.º11/2012, de 8 de março, regulamentada pela Portaria n.º137-A/2012, de 11 de maio, instituiu um novo paradigma na prescrição, dispensa e monitorização da utilização de medicamentos no nosso país. Desde logo, ao instituir-se a obrigatoriedade de prescrição e dispensa por DCI privilegia-se a dissociação entre marcas comerciais e tratamentos, nos casos em que a existência de medicamentos bioequivalentes permita que o utente beneficie de poupanças nos seus encargos, sem abdicar da indispensável confiança na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Por outro lado, o novo paradigma de prescrição e dispensa de medicamentos possibilita uma maior liberdade ao utente em relação à seleção de fármacos que cumpram a prescrição médica e, deste modo, desempenhar um papel ativo na gestão dos seus encargos com os medicamentos [27,28].

Ao abrigo do Despacho n.º15700/2012, a utilização dos modelos de receita médica aprovados pelo presente despacho ocorreu a partir de 1 de abril de 2013, podendo as farmácias ter aceitado os modelos anteriormente em vigor até ao dia 30 de abril de 2013. (Anexo VIII) [28]. Posteriormente ao término do meu estágio, ainda foi inserido outro modelo,

pelo Despacho n.º11254/2013, passando este a ser o novo modelo de receita médica em vigor. A alteração em causa foi devida a um campo na frente do modelo de receita onde o utente poderia declarar a sua intenção de pretender, ou não, exercer o direito de opção e apor a sua assinatura (Anexo IX).

Futuramente, a prescrição, dispensa e conferência de faturação de medicamentos no nosso país passará a ser assegurada com base num sistema eletrónico desmaterializado, particularmente através da disponibilização de um módulo central de prescrição que assegure uma adequada rastreabilidade e verificação de todo o circuito, desde a prescrição, passando pela dispensa e até ao controlo de faturação de encargos com medicamentos [28].

Existem determinados parâmetros que devem ser aferidos de forma verificar se a receita se encontra bem preenchida, e portanto válida, antes de proceder à cedência de medicamentos os quaisquer outros produtos de saúde nela contidos. A validade da receita; a data da prescrição; o número da receita; a identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, se aplicável; a identificação do prescriptor; a identificação do utente; a entidade financeira responsável; a identificação do medicamento; a justificação técnica, se aplicável; a indicação do regime especial de comparticipação representado pelas siglas «R» e/ou «O», se aplicável; a identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável; e a assinatura do médico prescriptor são aspetos que se devem ter em atenção na examinação de uma receita [27].

Hoje em dia, com a obrigatoriedade da prescrição ser efetuada por meios eletrónicos, a interpretação da prescrição encontra-se bastante facilitada para o farmacêutico, diminuindo o número de erros provenientes da incorreta leitura da prescrição. Porém, a prescrição manual é permitida somente em situações excecionais, de acordo com a legislação em vigor. Nestas situações, o médico deve assinalar com uma cruz, no canto superior direito da receita, o motivo de exceção, que pode se:

- Falência informática;
- Inadaptação do prescriptor;
- Prescrição no domicílio;
- Até 40 receitas/mês.

É de notar que exceção referida no terceiro ponto não pode ser usada no caso de prescrições efetuadas em lares de idosos. No que concerne a receitas manuscritas/manuais, estas têm de ser legíveis, não possuindo rasuras, exceto se estas últimas forem rubricadas pelo médico. Também não devem conter caligrafias diferentes e não podem ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis. Estas situações são motivos para que as receitas não sejam aceites nas farmácias, pois não são comparticipáveis. O número de embalagens prescritas deve constar em cardinal e por extenso, e não é permitida mais do que uma via da receita manual. É obrigatória a aposição de vinhetas nas receitas manuais [27].

Após ter sido feita uma análise atenta da receita, e depois de serem prestados esclarecimentos acerca da posologia, modo de administração, frequência da administração, possíveis interações, contraindicações, efeitos secundários e modo de conservação dos

medicamentos; efetua-se a dispensa dos medicamentos através da leitura ótica dos respetivos códigos de barras, e é impresso no verso da receita informações relativas aos medicamentos participados, ao número da receita, ao número de lote, à identificação do utente, assim como um campo destinado à sua assinatura (outrora era necessário se fazerem duas assinaturas contrastando com o que sucede atualmente, em que só há necessidade de se executar uma assinatura). Se o utente não souber escrever, poderá colocar a sua impressão digital, ou a assinatura poderá ser realizada pelo seu representante legal. Deve haver o cuidado de confirmar todos os campos antes de proceder à dispensa e verificar que a receita não se trata de uma fotocópia. Numa altura posterior, as receitas são agrupadas consoante o organismo e por lotes, sendo conferidas, e por último datadas e rubricadas pela diretora técnica, para se proceder ao envio mensal dos lotes.

Por vezes outras modalidades de vendas podem ser efetuadas. Uma venda suspensa é realizada quando o utente não pretende levar a totalidade dos medicamentos que constam na receita, quando não existe stock de algum medicamento ou quando é conhecida a história clínica de um utente, e perante uma terapêutica crónica, é executada a cedência de um medicamento. O utente paga o PVP do medicamento por inteiro, sendo posteriormente devolvido o valor referente à participação mediante a entrega da receita médica e do talão proveniente da venda suspensa. Uma venda a crédito é praticada quando o utente não realiza o pagamento do montante que lhe compete. Pode, no entanto, ser realizada uma venda simultaneamente suspensa e a crédito. Na FP verifiquei que é executado um elevado número de vendas das modalidades designadas acima.

Em cada receita médica podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de 2 por medicamento (excetuando-se a prescrição de medicamentos para dispensa ao público em quantidade individualizada, isto é, uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração, podendo, nesta situação, serem prescritas até 4 embalagens iguais por receita) [29].

A receita médica é válida pelo prazo de 30 dias seguidos, contados a partir da data da sua emissão. A receita médica renovável é válida por 6 meses, sendo composta por 1 original e 2 vias autocopiáveis. Neste modelo de receita é também permitido ao médico, a validação de apenas 2 das 3 vias existentes, tendo em consideração a duração do tratamento e a dimensão da embalagem. Este modelo inclui uma modalidade de receita renovável que facilita o acesso dos doentes aos medicamentos de que necessitam para tratamentos prolongados, sem prejuízo do imprescindível controlo médico [27,30].

As receitas podem ser classificadas de acordo com os diferentes tipos, em: receita de medicamentos - RN; receita especial (psicotrópicos e estupefacientes) - RE; receita de medicamentos manipulados - MM; receita de produtos dietéticos - MD; receita de produtos para o autocontrolo da diabetes *mellitus* - MDB; e receita de outros produtos (por exemplo, produtos cosméticos, fraldas, sacos de ostomia, etc.) - OUT [27].

7.2. Interpretação de símbolos médicos mais comuns

Os símbolos mais abordados nas receitas médicas aquando da realização do estágio ao que o presente relatório se refere, foram, entre outros:

- SOS (tomar apenas em caso de necessidade);
- FSA (faça segundo a arte);
- x id (sendo o “x” indicativo da frequência da toma do medicamento por dia);
- x+y+z (sendo: “x” administrado ao pequeno almoço, “y” administrado ao almoço e “z” administrado à hora do jantar);
- Símbolos referentes à via de administração: *per os* (via oral), IV (intravenoso), IM (intramuscular), nas (nasal), inj (injetável) e SC (subcutânea).

7.3. Comunicação com o utente ou com o prescriptor para esclarecimento de dúvidas relacionadas com a prescrição

No caso de se verificar que a terapêutica é inadequada ou que a receita não foi prescrita e/ou preenchida corretamente, deve-se contactar o médico ou fazer o encaminhamento do utente para o clínico responsável. As receitas manuscritas são as que mais dúvidas suscitam. Assisti a algumas situações em que as receitas tiveram de ser devolvidas, devido a erros de preenchimento nelas contidos ou à falta de assinatura do médico prescriptor.

A propósito do tópico abordado anteriormente, durante a realização do estágio deparei-me com símbolos médicos nunca abordado antes, tendo posteriormente contactado o médico prescriptor de forma a satisfazer a minha curiosidade. Os símbolos atrás mencionados são a “regra dos 3”, que significa o uso do inalador 3 vezes numa semana, e a “regra da tosse” que designa a utilização do inalador anti-inflamatório caso o utente verifique um período de tosse seca prolongada (mais do que 3 a 4 dias), de dia e de noite. É importante salientar que estas terminologias médicas foram adotadas pelo clínico prescriptor para doentes com asma brônquica (Anexo X).

7.4. Verificação farmacêutica da receita médica após a dispensa

Após ter sido verificada a autenticidade e validade da receita é feita uma segunda conferência. Caso ocorra algum erro, este deve ser corrigido e justificado o quanto antes. Deve ter-se em atenção vários aspetos. No ato da conferência propriamente dito é confirmado se o organismo onde a receita foi faturada corresponde ao indicado na receita, a validade da receita, a assinatura do prescriptor, a assinatura do utente, se os medicamentos dispensados correspondem com os que foram prescritos, incluindo a dosagem e forma farmacêutica. A dimensão da prescrição deve ser respeitada. No caso de não estar disponível no mercado medicamentos com a dimensão prescrita e a dispensa ultrapassar em mais de 50% o tamanho, a farmácia deve justificar a dispensa. Reveste-se de extrema importância a

verificação do grupo homogéneo do medicamento cedido, pois na FP foram devolvidas inúmeras receitas pelo motivo do medicamento dispensado não coincidir com o que tinha sido prescrito (apesar do medicamento cedido conter o mesmo princípio ativo que o prescrito, não pertencia a nenhum grupo homogéneo, não podendo, portanto, ter sido facultado no lugar deste).

Todo este procedimento efetuado de forma correta reduz bastante eventuais devoluções posteriores de receituário.

Na FP, a diretora técnica encarrega-se de efetuar a última revisão do receituário, bem como assinar, datar, justificar e carimbar todas as receitas.

7.5. Uso do sistema informático aquando da dispensa de medicamentos

Como referido, a FP aquando a realização do meu estágio encontrava-se equipada com o Sifarma Clássico. Este sistema permite realizar um atendimento simples e eficaz ao permitir, através da leitura ótica dos códigos de barras dos fármacos ou outros produtos de saúde, verificar informações como sejam o preço; o stock; o local onde se encontram armazenados; saber se um dado medicamento apresenta grupos homogéneos, e se sim, quais; a classificação ATC e alguma informação científica.

Também é possível a criação das designadas fichas de utentes, onde consta informações sobre a terapêutica farmacológica por estes realizada, sendo mais fácil efetuar uma monitorização contínua e o seguimento dos utentes, prevenindo interações medicamentosas, RAMs, entre outros problemas de saúde.

Com o recurso a este *software* consegue-se obter ganhos de tempo utilizados no ato farmacêutico.

7.6. Medicamentos participáveis

Na farmácia comunitária podemos encontrar MSRM, podendo ser participados pelos distintos sistemas de saúde, ou não, e MNSRM, que vulgarmente não são participados, derivado às suas características ou por se destinarem a patologias pouco graves. Os MNSRM apesar do facto de não necessitarem de prescrição médica para serem adquiridos, como o nome assim o indica, não são sinónimo que o seu uso seja completamente seguro. Portanto, estes ao serem dispensados em locais que não as farmácias, por exemplo em parafarmácias, podem levantar problemas graves de segurança, pois tal como os MSRM, são suscetíveis de causarem efeitos adversos e interações não só com fármacos, mas também com produtos fitoterápicos, como a título de exemplo, a muito utilizada erva de São João ou hipericão. Assim, o farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, exerce um papel preponderante na monitorização da terapêutica, evitando resultados negativos da medicação (RNs), e por consequência problemas relacionados com medicamentos (PRMs).

7.7. Subsistemas de saúde e entidades participadoras

Compete ao INFARMED, I. P., regular os preços dos medicamentos participados ou a participar nos termos definidos no regime jurídico de participação do Estado no preço dos medicamentos [19]. O Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro, alterado pelos Decretos-Leis n.ºs152/2012, de 12 de julho, e 34/2013, de 27 de fevereiro, que aprova o regime da formação do preço dos MSRM e dos MNSRM participados, atribui ao Ministério da Saúde a competência para a fixação do preço dos medicamentos. Neste contexto, procede-se à alteração do Decreto-Lei n.º48-A/2010, de 13 de maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º106-A/2010, de 1 de outubro, e pela Lei n.º 62/2011, de 12 de dezembro, de forma a prever que a responsabilidade pela aprovação do preço de referência para cada grupo homogêneo de medicamentos é apenas do Ministério da Saúde [31].

Existem níveis de participação distintos tendo em conta o regime de participação específico, o organismo e o fármaco em causa. Por exemplo, o SNS constitui o regime de participação mais comum, tendo como organismo o regime geral (01) e o regime especial (48). O Decreto-Lei n.º48-A/2010, de 13 de maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro, prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes [32]. No regime geral de participação, o Estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos (90%, 69%, 37%, 15%) consoante a sua classificação farmacoterapêutica (Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de setembro, alterada pela Portaria n.º 994-A/2010, de 29 de setembro e pela Portaria n.º 1056-B/2010, de 14 de outubro) [33]. A organização do sistema é feita numa perspetiva em que os medicamentos destinados a patologias mais incapacitantes ou crónicas terão classificações que permitirão participações mais elevadas. As insulinas e os antidiabéticos orais pertencem ao escalão A, com uma participação de 100% e 95% respetivamente, os antibióticos integram o escalão B, sendo participados a 69% e os anti-inflamatórios estão no escalão C, com 37% do seu valor participado, por exemplo [32]. Os pensionistas com rendimentos inferiores ao rendimento mínimo nacional, cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato ou 14 vezes o valor do indexante dos apoios sociais em vigor quando este ultrapassar aquele montante, usufruem do regime especial (48), em que a acessibilidade aos medicamentos de que necessitam é reforçada com o sistema de participações. Para este regime existe uma majoração dos escalões de participação (acrescida de 5% para o escalão A e nos escalões B, C e D é acrescida de 15%) [19,32].

Cada organismo de participação é provido por um código identificativo correspondente no Sifarma. Na FP, surgem com maior frequência o SNS, com o SNS-01, o SNS-48, SNS-Diabetes-DS e o SNS-pensionistas do fundo especial de segurança social do pessoal da indústria dos lanifícios (FESSPIL). Este último, bastante comum na cidade da Covilhã, está descrito no despacho n.º6/2011 que remete para o facto dos utentes pensionistas da indústria de lanifícios usufruírem de uma participação de 100% do PVP dos medicamentos

comparticipados pelo SNS. Organismos como EDP Savida-SNS, ADSE-01, ADM-01, SAD-PSP01, SAD-GNR01, entre outros, também se visualizam com alguma regularidade. Em complemento do ofício-circular n.º1147/2013, o ofício-circular n.º1177/2013 de 27 de março de 2013, dita que o pagamento dos encargos com medicamentos das entidades ADSE, ADM, SAD-PSP e SAD-GNR passou a estar a cargo do SNS desde do dia 1 de abril de 2013 (Anexo XI).

Também existem portarias e despachos contemplados na legislação que modificam o regime de comparticipação dos fármacos para determinadas patologias, como sendo a Doença de Alzheimer, a Paramiloidose, a Psoríase, a Artrite Reumatoide ou Espondilite Anquilosante, o Lúpus, a Hemofilia, as Hemoglobinopatias, o tratamento da Dor Crónica moderada a forte, o tratamento da Dor Oncológica moderada a forte, a Doença Inflamatória Intestinal ou Doença de Crohn, a doença bipolar, a mania e a depressão (Anexo XII). O médico tem de referir na receita estas portarias e despachos para o utente adquira uma comparticipação superior.

O utente pode ainda usufruir de um regime de complementaridade, sendo a comparticipação realizada por mais que um organismo. Neste caso, é necessário fotocopiar a receita e o cartão identificativo do organismo especial. A receita original é reencaminhada para o organismo primário. A fotocópia da receita e do cartão de identificação do organismo especial são enviados para a ANF, que se encarrega de executar o encaminhamento para o organismo secundário que faz a comparticipação. A Administração Regional de Saúde (ARS) assegura o contacto entre a farmácia e o SNS. Já o contacto da farmácia com os diferentes subsistemas é estabelecido pela ANF, sendo estes ciclos melhor abordados mais à frente.

Aquando da realização do estágio em farmácia comunitária observei a indisponibilidade de todos os genéricos do Montelucaste, estando apenas disponível no mercado o medicamento de marca, o *Singulair*®. Segundo a Circular Informativa n.º61/CD/8.1.6. de 1 de abril de 2013, o INFARMED suspendeu os grupos homogéneos do princípio ativo em questão. Deste modo, a comparticipação dos medicamentos de marca incluídos nestes grupos homogéneos deve voltar a incidir sobre o PVP, deixando de haver preço de referência, até que estejam reunidas as condições para o levantamento da suspensão [34].

7.8. Dispensa de produtos ao abrigo do protocolo de prevenção da diabetes

A diabetes *mellitus* é uma doença que afeta um número cada vez maior de pessoas em todo o mundo e Portugal não é exceção [20]. Desde 1998 que se assiste em Portugal a uma colaboração entre o Ministério da Saúde e os diversos parceiros do setor, no sentido de desenvolver e implementar programas de controlo da diabetes [35].

A FP participa ativamente no controlo da diabetes ao fornecer gratuitamente materiais necessários ao autocontrolo desta patologia, bem como através da prestação de informações e conselhos de forma a promover uma melhor *compliance* à terapêutica, a adoção de estilos de vida saudáveis, o incentivo à uma monitorização farmacológica

constante e a autovigilância, assim como o encaminhamento para outros profissionais de saúde, caso seja necessário. Também se faz elucidação acerca dos cuidados a ter com o pé diabético.

O valor máximo da comparticipação do estado no custo de aquisição das tiras-teste para pessoas com diabetes corresponde a 85% do PVP. Agulhas, seringas e lancetas são comparticipadas a 100% [36]. Como referido atrás, o artigo 3.º da Portaria n.º 364/2010, de 23 de junho de 2013, veio estabelecer uma diminuição de 15% sobre os PVP relativos a reagentes (tiras-teste) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e das agulhas, seringas e lancetas destinadas a pessoas com diabetes [20].

7.9. Dispensa de produtos ao abrigo de outros protocolos

Fármacos como o *Betmiga*®, o *Sandimun*®, o *Sandimun Neoral*®, o *Xarelto*® e a *Gardasil*® constituem exemplos de medicamentos que possuem um programa de apoio especial proveniente de acordos com os respetivos laboratórios. Este apoio financeiro caducou para medicamentos como o *Micardis*®, o *Micardis Plus*®, *Seroquel SR*®, *Axura*® e o *Zyprexa*®.

7.10. Dispensa de estupefacientes ou psicotrópicos

Os medicamentos cuja composição se incluam estupefacientes ou substâncias psicotrópicas estão sujeitos às disposições deste decreto-lei e à demais legislação aplicável [12].

Estes fármacos requerem cuidados redobrados, pois podem ser utilizados para finalidades não terapêuticas, sendo suscetíveis de causarem dependência psicológica e física.

A dispensa deste tipo de medicação deve ser tida em conta com especial atenção, controlo e rigor. O farmacêutico após efetuar a leitura ótica dos códigos de barras destes fármacos, tem de preencher corretamente um formulário onde consta informações referentes ao utente (nome completo e morada), ao adquirente (nome completo, idade, morada e o número do bilhete de identidade ou do cartão de cidadão) e ao médico prescriptor. A receita original é enviada para o organismo responsável pelo pagamento. Uma das cópias é enviada mensalmente para o INFARMED. Devem ser registadas as entradas e saídas mensais destas substâncias e enviadas trimestralmente, já o balanço de estupefacientes e psicotrópicos é feito e enviado anualmente, também este ao INFARMED. Uma cópia deve manter-se no arquivo da farmácia por um período de 3 anos e não superior a 5 anos, seja em suporte digital ou em papel [37].

A prescrição destes fármacos passou a ser realizada como a de qualquer outro medicamento, em receita normal manual ou informatizada, seguindo as mesmas regras que os restantes, nomeadamente no que respeita ao número de embalagens por receita. É de notar, que medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas não podem ser prescritos numa receita juntamente com outros medicamentos.

7.11. Enquadramento legislativo referente à dispensa de medicamentos genéricos

Desde 2002, é permitida aos farmacêuticos comunitários a substituição de medicamentos de marca por genéricos. O médico deve prescrever todos os medicamentos pela indicação da DCI, seguida da forma farmacêutica, dosagem, apresentação ou tamanho de embalagem e posologia. Contudo, a prescrição pode, excecionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado, nas seguintes situações:

- Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças;
- Justificação técnica do prescriptor quanto à insuscetibilidade de substituição do medicamento prescrito. São apenas admissíveis justificações técnicas nos seguintes casos:
 - a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P. (ciclosporina, levotiroxina sódica e tacrolímus);
 - b) Suspeita fundada, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
 - c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.

Nas exceções das alíneas a) e b), o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta da receita, retirando o direito de opção ao utente. Quanto à exceção mencionada na alínea c), o utente pode optar desde que seja por um fármaco com PVP igual ou inferior ao prescrito. Importa referir, que na prescrição por marca a receita médica não pode conter a prescrição de outros medicamentos. Portanto, a presença de mais do que uma exceção na mesma receita não produz qualquer significado [29].

8. Automedicação

A automedicação é uma prática corrente nos dias de hoje, constituindo a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde [38,39]. O incremento que a mesma sofreu recentemente decorre do acesso cada vez mais alargado dos consumidores à informação sobre medicamentos, bem como da maior influência dos cidadãos, enquanto consumidores de cuidados de saúde, no processo decisório sobre o consumo desses mesmos cuidados de saúde [38]. Denota-se, todavia, que quando existe a interposição do farmacêutico no processo de automedicação, denomina-se indicação farmacêutica.

A farmácia comunitária é o local eleito pelos utentes que procuram uma solução para o alívio rápido de sintomas associados a determinadas patologias, aliada a um atendimento rápido e revestido de uma grande carga científica. O farmacêutico é capaz de reconhecer as situações passíveis de intervir daquelas que necessitam acompanhamento médico. Nem sempre se deve dispensar um MNSRM, pois pode estar-se a mascarar patologias que requerem supervisão médica. Ocorre com alguma frequência, os utentes procurarem um determinado fármaco por alegarem ter produzido efeito numa pessoa que lhes é conhecida. Nestes casos, é importante validar o estado de saúde do utente, para comprovar se esta será a via mais viável de tratamento. Durante a minha presença no estágio de farmácia comunitária, um utente dirigiu-se à farmácia na procura de um determinado colírio, quando lhe é questionado o motivo pelo qual apresentava os olhos tão inflamados. O utente referiu colocar limão nos olhos por conselho de um vizinho. Perante esta situação, o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento e defensor da saúde pública, procedeu ao esclarecimento, educação e informação acerca do uso racional de fármacos e terapias não farmacológicas, sendo-lhe então aconselhado a que deixa-se de colocar limão nos olhos, sob pena de agravar o seu estado de saúde. Não foi dispensado o colírio solicitado pelo utente e procedeu-se ao encaminhamento para um médico especialista. Todavia, esta tarefa não se revelou facilitada, visto que o utente estava bastante convicto de que aquela seria a melhor solução para o seu problema de saúde. Também na frequência do estágio, observando alguns erros na administração de medicamentos, foi-me possível esclarecer os utentes de que o soro fisiológico para uso oftálmico tem de ser destinado a esse fim, dado que o soro fisiológico destinado a outras aplicações, como seja nasal, não é indicado para uso oftálmico devido à presença de um conservante.

O farmacêutico deverá procurar obter informações que permitam avaliar o problema de saúde dos utentes, como seja, quais os sintomas bem como a sua duração no tempo e sua intensidade, patologias concomitantes, toma de medicação crónica, alergias medicamentosas, história familiar, entre outras. A seleção de MNSRM deve ser feita de acordo com a eficácia e segurança dos mesmos, sendo que devem ser preferidos fármacos com composição simples em detrimento das associações com mais do que um princípio ativo. Informações relativas à indicação terapêutica, posologia, contraindicações, interações medicamentosas, modo de conversação do medicamento e efeitos secundários devem ser facultadas. Porém, existem determinados grupos de utentes que necessitam de cuidados especiais, como grávidas, crianças, idosos, lactantes, doentes crónicos e todos os indivíduos com o sistema imunitário debilitado, sendo-lhes a automedicação contraindicada. Deve ser consultado um médico em caso de agravamento ou persistência de sintomas (por exemplo, febre com mais de 3 dias), não se verificar qualquer melhoria, caso ocorra uma recaída, e em todas situações que não passíveis de automedicação.

A prática da automedicação pode acarretar alguns problemas para os consumidores, que provêm, principalmente, de uma inadequada utilização dos medicamentos, que, na maioria dos casos, resulta de informação inadequada e insuficiente e de uma cultura

farmacoterapêutica não suficientemente consolidada [38]. Não existem medicamentos inofensivos, a toma de medicamentos envolve sempre um risco. Em todos os casos, a prática da automedicação não deve exceder um período de 7 dias.

Durante o estágio na FP, participei várias vezes o aconselhamento farmacêutico de MNSRM em situações passíveis de automedicação.

8.1. Distinção entre MSRM e MNSRM

Os medicamentos são classificados, quanto à dispensa ao público, em MSRM e em MNSRM. Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas sejam indispensáveis aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica.

Este tipo de medicamentos só pode ser vendido nas Farmácias, mediante a apresentação de uma receita médica. Para tal, terá que ter PVP [9].

Qualquer medicamento que não preencha nenhuma das condições previstas para os MSRM, denomina-se MNSRM. Contudo, estes medicamentos têm que conter indicações terapêuticas que se incluam na lista de situações passíveis de automedicação. Os MNSRM não comparticipados são dispensados nas farmácias e nos locais de venda autorizados para o efeito, sendo o seu PVP sujeito ao regime de preços livres, ou seja, fixado a nível dos canais de distribuição e comercialização. A dispensa dos MNSRM comparticipados pelo SNS pode ser efetuada nas farmácias ou nos locais de venda de MNSRM, sendo o seu PVP fixado. Caso sejam dispensados nos locais de venda, não há lugar a comparticipação [9].

8.2. Identificação dos quadros sintomáticos passíveis de automedicação

A automedicação pode realizar-se nas situações prevista no anexo XIII. Durante o estágio, foram vários os utentes que frequentaram a farmácia fazendo referência a situações como tosse, dor de garganta, rouquidão, constipação, congestão nasal, rinorreia, diarreia, obstipação, rinite alérgica, etc.

Também deve ser feito o incentivo à utilização de medidas não farmacológicas, como a prática de exercício físico, ingestão de água e o uso de uma alimentação equilibrada.

8.3. Avaliação dos riscos e benefícios da automedicação

A automedicação pode traduzir-se em benefícios quer para o indivíduo, quer para a sociedade. Os benefícios para o indivíduo traduzem-se na resolução de problemas menores de saúde de forma mais rápida, e com menor dispêndio de recursos financeiros, uma vez que evita o tempo de espera da consulta médica e os respetivos encargos. Permite ainda, que o utente exerça um papel ativo na sua própria saúde. No que diz respeito à sociedade, a prática de automedicação permite aliviar a pressão sobre o SNS, libertando recursos que podem ser aplicados em situações de carência e contribuir para o aumento da consciência cívica dos cidadãos que estão dispostos a participar na gestão da sua própria saúde [39]. Por outro lado, a automedicação está longe de ser uma prática completamente segura, em particular no caso de automedicação não responsável. A automedicação conduzida de forma irresponsável pode acarretar vários riscos para a saúde, como sejam, o incorreto autodiagnóstico, a escolha terapêutica inadequada, as interações medicamentosas, as RAMs, a administração incorreta de medicamentos, o risco tolerância e abuso, o uso excessivamente curto ou prolongado, a dosagem inadequada ou excessiva, assim como a possibilidade de reações alérgicas e de intoxicações. Isto pode demonstra-se particularmente problemático em doentes idosos. Como citei anteriormente, um dos riscos mais graves da automedicação incide no facto de poder mascarar certas patologias levando ao atraso do diagnóstico, por vezes tendo consequências graves [39].

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Na farmácia comunitária, para além de medicamentos existe uma enorme panóplia de produtos de saúde, desde dos produtos de dermofarmácia e cosmética, passando pelos produtos dietéticos e fitoterapêuticos e acabando nos produtos de utilização a nível veterinário. Portanto, cabe ao farmacêutico estar atualizado e apto a prestar toda a informação necessária inerente à correta dispensa desta diversa tipologia de produtos.

Durante o período de estágio assisti e colaborei na dispensa e aconselhamento destes produtos de saúde.

9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o Decreto-Lei n.º296/98, de 25 de setembro, denomina-se por produto cosmético, qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou de corrigir os odores corporais [40].

Na FP podemos dispor de uma grande multiplicidade de produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, estando estes arrumados em montras atrativas, na zona de atendimento ao público. Dentro destes produtos existem várias categorias, passo a citar: cremes; emulsões; loções; leites; geles e óleos para a pele (mãos, rosto, pés, etc.); máscaras de beleza; bases coloridas (líquidas, pastas e pós); pós para maquilhagem; talcos; pós para aplicar depois do banho; pós para higiene corporal; sabonetes; sabões; desodorizantes; perfumes, águas de *toilette* e águas-de-colónia; reparações para banho e duche (geles, sais, espumas e óleos, etc.); depilatórios; desodorizantes e antitranspirantes; produtos capilares (tintas e descolorantes; produtos para ondulação, desfrisagem e fixação; produtos de *mise en plis* e *brushing*; produtos de limpeza (loções, pós, champôs); produtos de manutenção do cabelo (loções, cremes e óleos) e produtos para penteados (loções, lacas e brilhantinas)); produtos para barba (cremes, espumas, loções e sabões); produtos para maquilhagem e desmaquilhagem do rosto e dos olhos; produtos para aplicação nos lábios; produtos para os cuidados dentários e bucais; produtos para os cuidados e maquilhagem das unhas; produtos para cuidados íntimos, de uso externo; produtos para proteção solar; produtos autobronzeadores; produtos de branqueamento da pele, e por fim, produtos antirrugas [40]. Também, tal como relatei anteriormente, são várias as marcas disponíveis para este tipo de produtos, estando estas na FP agrupadas por gama, por exemplo, linhas de rosto, linha capilar, linha de bebé, proteção solar, etc.

Devido à publicidade aliciante, os utentes procuram cada vez mais esta tipologia de produtos. O farmacêutico deve saber fazer a identificação do tipo de pele, como seja normal, seca, oleosa, mista ou acneica, de forma a realizar o aconselhamento mais adequado de um produto para um indivíduo particular, prestando-lhe esclarecimentos acerca da administração, possíveis eventos adversos, advertências e duração do tratamento. Também deve estar apto a diferenciar um problema estético de uma situação patológica.

Durante o estágio, foram procurados mais frequentemente cremes antirrugas, produtos da gama solar, cremes para os mais distintos tipos de pele, produtos capilares, produtos para os cuidados dentários e bucais, cremes anticelulite e bases coloridas.

9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas [41].

Considera-se alimentação especial para as seguintes categorias de pessoas:

- Aquelas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontra perturbado;
- As que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde [41].

Enumero seguidamente os vários géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial:

- Géneros alimentícios, com valor energético baixo ou reduzido, destinados ao controlo de peso;
- Géneros alimentícios para carências nutricionais;
- Géneros alimentícios para necessidades metabólicas;
- Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos;
- Alimentos pobres em sódio, incluindo os sais dietéticos hipossódicos ou assódicos;
- Alimentos sem glúten;
- Alimentos adaptados a esforços musculares intensos, sobretudo para os desportistas;
- Alimentos destinados a pessoas que sofrem de perturbações do metabolismo dos glúcidos (diabéticos);
- Preparados para lactentes;
- Leites de transição e outros alimentos de complemento;
- Alimentos para bebés [42].

Os produtos dietéticos têm que ser prescritos isoladamente, isto é, a receita médica não pode conter outros medicamentos. No que diz respeito ao esquema de comparticipação, estes produtos são dispensados com a comparticipação de 100% desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou nos centros de tratamento dos hospitais protocolados com o referido Instituto [27].

9.3. Produtos dietéticos infantis

Uma nutrição saudável e adequada desde do nascimento é essencial para a saúde e bem-estar ao longo da vida. Os bebés devem ser amamentados exclusivamente nos primeiros quatro a seis meses de vida para alcançar um crescimento ideal, desenvolvimento e estado de saúde ótimo [43]. A partir deste momento são necessários novos alimentos que, juntamente com o leite irão fornecer-lhes nutrientes em quantidade e qualidade suficientes para assegurar um crescimento equilibrado. O primeiro alimento a ser introduzido poderá ser o caldo de legumes ou uma farinha não láctea, sem glúten, preparada com o leite materno ou com uma fórmula para lactentes. As farinhas sem glúten podem ser dadas a partir dos quatro meses, sendo posteriormente utilizadas as papas com glúten, a partir dos seis meses de vida [44]. Para satisfazer as suas necessidades nutricionais em evolução, as crianças devem receber alimentos complementares nutricionalmente adequados e seguros, continuando a amamentação até dois anos ou mais [43].

Para além de papas com e sem glúten, lácteas e não lácteas, podemos dispor de uma gama de leites, boiões de fruta e infusões. Dentro da gama de leites, estão disponíveis leites para lactentes, leites de transição e leites de crescimento. Contudo, por vezes, podem ocorrer situações que poderão originar mudanças do esquema habitual de alimentação

infantil, como cólicas, reações alérgicas, regurgitação, diarreia, obstipação, gases, deficiência na absorção intestinal e intolerância à lactose. Para dar resposta, existem vários leites destinados a corrigir estes problemas, como sejam, os anticólicas (AC), os hipoalergénicos (HA), os antirregurgitação (AR), os antidiarreicos (AD), os antiobstipação (AO), os antigases (AG), entre outros, bem como fórmulas especiais que integram leites em pó sem lactose.

Tendo a nutrição infantil, lactentes e crianças até aos 3 anos de idade, exigências alimentares especiais, o farmacêutico deve prestar todo o aconselhamento necessário neste âmbito, nunca esquecendo de frisar os benéficos que advêm do aleitamento materno.

Na FP são comercializadas marcas como a *Nestlé®*, *Nutribén®*, *NAN Transit®*, *Alivit®*, *Novalac®*, entre outras. No entanto, devido à disponibilidade deste tipo de alimentação nas cadeias de supermercados, sem qualquer tipo de aconselhamento, estes produtos são escassamente solicitados ao nível da farmácia comunitária.

9.4. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

As plantas são uma das fontes mais importantes de alimentos e medicamentos para o ser humano. A fitoterapia consiste na utilização de extratos de origem vegetal como medicamentos ou agentes de promoção de saúde. A Associação Americana Nutracêutica define como nutracêutico "qualquer substância que é um alimento ou parte de um alimento e possui benefícios para a saúde, incluindo a prevenção ou o tratamento de patologias. Em contraste com os fármacos, os nutracêuticos não são substâncias sintéticas ou compostos químicos formulados para indicações específicas. Tais produtos podem variar desde nutrientes isolados (parcialmente na forma concentrada), a suplementos dietéticos e a dietas específicas [45].

Estes produtos podem afigurar-se sob diversas apresentações farmacêuticas incluindo comprimidos, cápsulas, infusões, ampolas bebíveis, champôs, entre outras. Na FP são dispensados vários produtos fitoterápicos incluindo, as tisanas/infusões da *Moreno®*, da *Bekunis®*, da *Bioarga®*, da *Herbis®* e o *Chá Imperial®*. Quanto aos suplementos alimentares dispensados, posso citar, o *Centrum®*, o *Movitum®*, as *Arkocápsulas®*, o *Magnesiocard®*, o *QJ®*, o *Memofant®*, o *Cogitum®*, o *Innéov®* e o *Cerebrum®*. As *Arkocapsulas®*, por exemplo, possuem uma gama bastante completa, possuindo doze linhas terapêuticas com plantas integrantes na sua composição, tais como, a oliveira (para hipertensão arterial); o óleo de salmão (para colesterol e triglicéridos); óleo de germe de trigo (prevenção colesterol); o alho (proteção cardiovascular); o sene (obstipação pontual); a salva (más digestões); a levedura de cerveja (flora intestinal); ispagula ou psílio (preguiça intestinal); carvão vegetal (gases); o cardo mariano (digestões lentas); a baga de mirtilo (desarranjo intestinal); a alcachofra (excessos alimentares); a videira (pernas pesadas); o ginkgo biloba (circulação cerebral), o cipreste (má circulação); o castanheiro-da-índia (hemorroidas); a rainha dos prados (drenante

na celulite); a papaia (celulite instalada); o orthosiphon (retenção de líquidos); o mate (queima-gorduras e regulador do apetite); a laranja amarga (queima gorduras intensivo); o konjac (efeito saciante forte); o guaraná (queima-gorduras, antifadiga); a goma da alfarroba (corta apetite entre refeições); a carcinia cambogia (inibidor de apetite de açúcares); o chá verde (queima-gorduras, antioxidante); o ananás (pele “casca de laranja”); as algas (corta-apetite, antifadiga), a uva ursina (infecções urinárias); a urze (inflamações urinárias); o óleo de pevides de abóbora (próstata); o dente de leão (pedras biliares e renais); a valeriana (insónias), a passiflora (ansiedade); o hipericão (baixa de moral); o crataegus (stress); a maca (vigor e vitalidade); a lecitina de soja (cansaço intelectual); o ginseng (cansaço físico); a geleia real (fortificante); a bacopa (memórias e concentração); o óleo de onagra (síndrome pré-menstrual); a matricária (enxaqueca); as isoflavonas de soja (menopausa); o óleo de borragem (antirrugas); a luzerna (fortificante de cabelo); a cenoura (beleza da pele); a bardana (acne); a urtiga-branca (eliminação do ácido úrico); o arpagófito (anti-inflamatório natural); a cavalinha (remineralizante ósseo); a própolis (combate os resfriados); a equinácea (prevenção da gripe); a acerola (vitamina c natural); o marroio branco (tosse com expetoração) e, por fim, o eucalipto (tosse seca).

Importa referir, que muitos produtos fitoterapêuticos, nomeadamente sob a forma de infusão, são vendidos em hipermercados e ervanárias. No entanto, apesar de serem um produto natural, não estando isentos de efeitos secundários, toxicidade e interações com fármacos, principalmente em utentes polimedicados. Como exemplo, o sene devido à sua ação laxante, reduz o tempo do trânsito intestinal o que poderá conduzir à diminuição da absorção de fármacos administrados por via oral. Assim, é da competência dos farmacêuticos verificar se poderá ocorrer alguma interação medicamentosa com o recurso a estes produtos, e em caso negativo, realizar o aconselhamento no ato da dispensa de maneira a elucidar o utente acerca do modo correto de administração, posologia, precauções e eventuais efeitos adversos.

9.5. Produtos homeopáticos

A homeopatia, fundada por Samuel Hahnemann, é um tipo de medicina alternativa que se baseia no princípio “semelhante cura semelhante”, ou seja, é possível tratar um doente com a substância que provoca uma doença semelhante no homem são, desde que utilizada na dose adequada.

Na FP esta atividade encontra-se escassa. Sendo esta uma área que se encontra em expansão, futuramente poderá ser uma possível área de intervenção.

9.6. Produtos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei n.º314/2009, de 28 de outubro, um medicamento veterinário é toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que

possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas [46].

Dentro destes produtos estão disponíveis medicamentos para o tratamento de situações patológicas (por exemplo, o antibiótico terramicina de uso veterinário), as pílulas anticoncepcionais (*Piludog*®, *Pilusoft*®, *Megecat*®...), os desparasitantes sejam internos ou externos (*Advantix*®, *Frontline*®...), os anti-helmínticos/vermeicidas (*Drontal*® Plus, *Drontal*® Puppy...), os sarnicidas (*Advocate*®,...), os produtos da gama cosmética (champôs), etc.

Na dispensa destes produtos o farmacêutico deve alertar o utente para a necessidade de vacinação dos animais, desparasitação interna e externa, doenças dos animais que são passíveis de serem transmissíveis ao ser humano, as idas periódicas ao veterinário, a forma correta de administração bem como para algumas precauções, já que muitos produtos possuem substâncias tóxicas para o homem. A dispensa destes produtos na FP foi esporádica.

9.7. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são importantes instrumentos de saúde que abrangem uma grande variedade de produtos [47]. Os dispositivos são integrados em classes, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico, sendo a sua classificação realizada nos termos previstos do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho.

- Dispositivos médicos da classe I: baixo risco;
- Dispositivos médicos da classe IIa e IIb: baixo a médio risco, sendo os de classe IIa de baixo médio risco e os de classe IIb de alto médio risco;
- Dispositivos médicos da classe III: alto risco [48].

Na FP podemos dispor de uma vasta gama de dispositivos médicos das diferentes classes de risco.

10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

O âmbito de atuação do farmacêutico não se restringe ao aconselhamento de fármacos e outros produtos, também é responsável pela prestação de outros cuidados de saúde.

Durante o estágio participei na medição dos seguintes parâmetros:

- Medição da tensão arterial;
- Medição da glicemia capilar;
- Medição de triglicéridos e do colesterol total e
- Determinação de parâmetros antropométricos.

Na FP também se executa a distribuição domiciliária de medicamentos na impossibilidade de deslocação dos utentes à farmácia.

10.1. Medição da pressão arterial por métodos automáticos

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC), tendo aumentado a sua prevalência nos últimos anos. Deste modo, a monitorização é relevante no que diz respeito à prevenção. Esta medição é realizada com recurso a um esfigmomanómetro automático, dando a indicação dos valores da pressão sistólica, pressão diastólica e batimentos cardíacos. No ato da medição, o utente deve estar sentado com as costas apoiadas e perguntas como se fumou, se tomou café ou se exerceu algum esforço nos 30 minutos antecedentes, devem ser efetuadas. Deve também informar-se o utente de que não pode falar durante a medição. Depois de aguardar 5 minutos pode ser realizada a medição.

Tabela 1 - Definição e classificação dos níveis de pressão arterial (mmHg)*.

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão de grau I	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão de grau II	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão de grau III	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	<90

* A categoria de pressão arterial (PA) é definida pelo nível mais elevado de PA, seja sistólica ou diastólica. A hipertensão sistólica isolada deve ser classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores de PA sistólica nos intervalos indicados [49].

Informações acerca da medicação realizada pelo utente devem ser tidas em consideração na hora da avaliação dos valores da tensão arterial. No final deste processo, os valores deste parâmetro são anotados em cartões cedidos aos utentes, para que se possa fazer a sua monitorização ao longo do tempo. A medição da tensão arterial foi de longe o cuidado de saúde mais solicitado aquando da realização do meu estágio na FP.

10.2. Medição da glicemia capilar

Uma parte crucial do tratamento da diabetes *mellitus* passa por um controlo glicémico constante e rigoroso. Assim, nas farmácias existem glucométros cedidos por parte das empresas produtoras dos mesmos, para serem dispensados de forma gratuita aos utentes.

Tabela 2 - Critérios para o diagnóstico de diabetes (mg/dL).

Classificação	Jejum*	2h após refeições
Normal	60-100	70-140
Diabetes	≥ 126	≥ 200

* O jejum é definido como a ausência de ingestão calórica por pelo menos 8h [50].

O intervalo de valores compreendidos entre os valores normais para a glicemia pré-brandial e os valores de glicemia pós-brandial não classificados como o estado normal ou como diabetes denomina-se pré-diabetes.

Se um utente diabético mantiver os níveis de glicemia dentro de valores normais tem muito menor probabilidade de sofrer complicações da diabetes, tais como complicações macrovasculares (doença coronária, cerebral e dos membros inferiores) e microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). O pé diabético constitui uma das complicações mais grave e frequente na população diabética. Esta complicação ocorre devido à destruição dos vasos sanguíneos e dos nervos mais pequenos, levando à formação de úlceras que em casos mais graves, por deficiência da chegada de oxigénio às extremidades, conduz a gangrena e por consequência à amputação do pé. Outras complicações, como disfunção sexual e infeções também são passíveis de ocorrerem num utente diabético. Portanto, uma monitorização rígida dos utentes diabéticos reveste-se de elevada importância, de forma a adequar a medicação aos valores de glicemia, bem como a prevenir estas possíveis complicações, quer através da implementação de medidas não farmacológicas, quer através do reencaminhamento médico, quando o farmacêutico considere necessário.

10.3. Medição dos triglicerídeos e do colesterol total

Os triglicerídeos e o colesterol total constituem um fator de risco cardio e cerebrovascular, daí a importância da medição regular dos seus níveis. Antes de efetuar a medição destes parâmetros deve questionar-se o utente acerca de há quantas horas fez a última refeição, pois a medição do colesterol total deve ser realizada 2h após a refeição, já a medição dos triglicerídeos deve ser executada em jejum.

Tabela 3 - Valores de referência de colesterol total e triglicerídeos (mg/dL) [51].

Parâmetro lipídico	Valores de referência
Colesterol total	<200
Triglicerídeos	<150

Importa referir, antes de executar qualquer medição de um parâmetro bioquímico procede-se a uma correta higiene das mãos. Na FP, também se instrui os utentes quanto à correta utilização de todos os aparelhos e restante material necessário à execução das determinações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

10.4. Determinação de parâmetros antropométricos

Como referi atrás, a FP possui uma balança que pode ser utilizada pelos utentes para a determinação do peso corporal e altura. A partir destes dados é possível determinar o índice de massa corporal (IMC). O IMC é calculado dividindo o peso, em quilogramas, pelo quadrado da sua altura, em metros (kg/m^2). Este também constitui um fator de risco cardiovascular, pois altos níveis de gordura podem interferir com a pressão arterial, nível de lípidos no sangue e com a resistência à insulina.

Tabela 4 - Valores de referência dos parâmetros antropométricos (kg/m^2) [52].

Classificação	IMC
Magreza	< 18
Ideal	18,5 - 24,9
Excesso de peso	25 - 29,9
Obesidade de grau 1	30 - 34,9
Obesidade de grau 2	35 - 39,9
Obesidade mórbida	≥ 40

Segundo dados da OMS, 400 milhões de adultos em todo o mundo que são obesos, um bilhão estão em sobrepeso e as crianças estão a engordar muito [52]. Portanto, é crucial atuar a este nível, através do incentivo à prática de atividade física e através do recurso a uma boa alimentação.

11. Preparação de medicamentos

Designa-se de medicamento manipulado qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico [53]. O desenvolvimento da indústria farmacêutica fez com que a preparação de manipulados ao nível da Farmácia Comunitária seja considerada ancestral. Um dos principais motivos para a inexistência da preparação de manipulados remete para a escassez de prescrições nesse sentido. Na realidade, o preparo de manipulados apresenta alguns benefícios, entre eles, a individualização terapêutica adaptada ao perfil patofisiológico do utente, face à produção em massa pela indústria farmacêutica. Muitos dos medicamentos disponíveis no mercado não estão adequados para todo o tipo de população, sobretudo em algumas especialidades médicas, principalmente no âmbito da pediatria e dermatologia, e para pacientes com condições especiais de administração ou intolerantes a alguns dos seus componentes. Durante o meu estágio em FC, preparei um manipulado contendo uma associação de um corticosteroide com vaselina salicilada destinado a uma utente com psoríase.

11.1. Material e equipamento de laboratório

As farmácias devem ter instalações adequadas e material necessário para a preparação de medicamentos manipulados, tendo em atenção as formas farmacêuticas, a natureza dos produtos e a dimensão dos lotes preparados [2]. A deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro, aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta na tabela que se segue [54].

Tabela 5 - Valores Equipamento mínimo obrigatório para a preparação de manipulados [54].

<i>Equipamento de laboratório</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ Pipetas graduadas (várias capacidades); ◦ Provetas graduadas (várias capacidades); ◦ Almofarizes de vidro e de porcelana; ◦ Cápsulas de porcelana; ◦ Banho de água termostaticado; ◦ Balança de precisão sensível ao mg; ◦ Copos (várias capacidades); ◦ Funis de vidro; ◦ Pedra para preparação de pomadas; 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Papel de filtro; ◦ Papel indicador de pH universal; ◦ Matrases (várias capacidades); ◦ Espátulas metálicas e não metálicas; ◦ Alcoómetro; ◦ Vidros de relógio; ◦ Termómetro (escala mínima até 100°C); ◦ Tamises com abertura de malha 180µm e 355µm (com fundo e tampa).

11.2. Matérias-primas

Nos termos da portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, matéria-prima é toda a substância ativa, ou não, que se emprega na preparação de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decorrer do processo. As matérias-primas a usar na preparação de medicamentos manipulados devem satisfazer as exigências da monografia respetiva, de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados, sendo adquiridas preferencialmente ao INFARMED [55]. Na preparação de um medicamento manipulado apenas podem ser utilizadas matérias-primas inscritas na farmacopeia portuguesa ou em farmacopeias de outros estados membros da união europeia, desde que os medicamentos que as contenham não hajam sido objeto de qualquer decisão de suspensão ou revogação da respetiva autorização, adotada por uma autoridade competente para o efeito [56].

O farmacêutico deverá assegurar-se da qualidade das matérias-primas que utiliza. No ato da receção das matérias-primas deverá proceder-se à verificação do boletim de análise quanto à satisfação das exigências da monografia respetiva de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados, à verificação da matéria-prima rececionada quanto à sua correspondência com a encomendada e à verificação da embalagem quanto à sua integridade e quanto à satisfação das condições de higiene e das exigências de conservação estabelecidas para a matéria-prima em causa [55]. Durante o tempo de estágio foi realizada a entrada de algumas matérias-primas, de acordo com as boas práticas de preparação de manipulados.

As matérias-primas devem ser armazenadas na embalagem original, em local sombrio, fora do alcance da luz solar, com temperatura e humidade controladas [56]. Atualmente, a legislação não exige a existência de determinadas matérias-primas no laboratório da farmácia. Na FP para cada matéria-prima é preenchida uma ficha de matéria-prima, a qual é arquivada num *dossier* próprio.

11.3. Bibliografia consultada na preparação de manipulados

O ciclo da preparação dos manipulados inicia-se pela presença da receita médica. O farmacêutico, efetua a análise da prescrição, de maneira a tentar eliminar incompatibilidades, interações que coloquem em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente, e a existência de conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida pelo INFARMED (Deliberação nº 1498/2004).

Posteriormente, deve ser procurada a monografia do medicamento manipulado, as quantidades de matérias-primas, o material utilizado e os métodos de preparação. A bibliografia adequada para a preparação de um medicamento manipulado é composta por:

- Farmacopeias Portuguesa e Europeia;
- Formulário Galénico Português e dos estados membros da União Europeia;
- *United States Pharmacopoea/National Formulary* [57].

Seguidamente dá-se início à manipulação. Na preparação do manipulado deve realizar-se o preenchimento da ficha de preparação de manipulados (Anexo XIV), devendo figurar os seguintes dados:

- Denominação do medicamento manipulado;
- Nome e morada do doente a quem se destina;
- Nome do prescriptor (caso exista);
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- Descrição do modo de preparação;
- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- Descrição do acondicionamento;
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente [55].

Por fim, o manipulado deve ser acondicionado tendo em conta a forma farmacêutica e rotulado. Ensaio de controlo de qualidade, como por exemplo, características organoléticas, devem ser executados. É importante salientar que a preparação de fórmulas magistrais ou de preparados oficinais só pode ser realizada pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo [55].

11.4. Atribuição do prazo de validade

Deve recorrer-se ao Formulário Galénico Português a fim de consultar informações relativas à estabilidade das matérias-primas que constituem o medicamento manipulado. Caso esta informação não esteja disponível, considera-se que nas preparações líquidas não aquosas e nas preparações sólidas, cuja substância ativa é um produto industrializado, o prazo de utilização corresponde a 25% do tempo restante para expirar o prazo de validade da substância, nunca sendo superior a 6 meses. Para preparações líquidas aquosas, o prazo de utilização será somente 14 dias, devendo estas ser conservadas no frigorífico. No caso das restantes preparações, o prazo de validade não deve exceder os 30 dias [58].

11.5. Rotulagem de manipulados

Todas as embalagens originais, assim como as especiais para as quais a matéria-prima foi transferida, devem conter um rótulo que indique expressamente a identificação da matéria-prima, a identificação do fornecedor, o número do lote; as condições de conservação, as precauções de manuseamento e o prazo de validade [55].

No que concerne à rotulagem do medicamento manipulado, esta deve fornecer toda a informação necessária ao doente e deve explicitamente indicar:

- Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do farmacêutico diretor técnico [55].

11.6. Regimento de preços

Segundo a portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, o cálculo do PVP 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. O PVP dos medicamentos manipulados é o resultado da aplicação seguinte fórmula:

$$\text{PVP} = \text{Valor dos honorários} + \text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3, \text{ acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.}$$

O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F), cujo valor atualmente é de 4,57, que será multiplicado por um fator que corresponde à forma farmacêutica do produto acabado e quantidade preparada.

O cálculo do valor das matérias-primas é determinado através da multiplicação do valor de aquisição, sem IVA, por um fator consoante a maior das unidades usada.

O cálculo do valor dos materiais de embalagem faz-se através da multiplicação do valor de aquisição, sem IVA, pelo fator 1,2 [59].

Podem ser objeto de comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde, medicamentos manipulados relativamente aos quais ocorre uma das seguintes condições:

- Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria.

Importa referir que excetuam-se de comparticipação as prescrições médicas que façam referência a marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros produtos [60]. Os medicamentos manipulados que constam numa lista aprovada anualmente por despacho do membro do Governo responsável pela área da saúde, mediante proposta do conselho diretivo do INFARMED, I. P., são comparticipados em 30 % do seu preço [19].

12. Contabilidade e gestão na farmácia de estágio

Mensalmente realiza-se o processamento do receituário com o intuito da farmácia receber o montante da comparticipação referente aos mais distintos organismos. Esta fase é muito importante e a existência de falhas leva a perdas monetárias.

Perante o atendimento, para medicamentos comparticipados, é emitido um documento de faturação no verso da receita, onde constam informações como a identificação da farmácia e do diretor técnico; número da receita, lote e série; código de trabalho do operador que efetuou o aviamento; códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, acompanhados pelo nome da especialidade farmacêutica, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem; custo para o utente por medicamento e respetivo total, percentagem comparticipada pelo organismo em causa por medicamento e respetivo total e valor total da receita. Antes da dispensa dos medicamentos é efetuada uma primeira validação da receita, para verificar se todos os parâmetros se encontram preenchidos corretamente. No caso de isso se verificar, realiza-se a dispensa propriamente dita. Numa fase posterior, as receitas são organizadas tendo em conta o organismo e o lote a que pertencem, e sofrem uma segunda revisão/conferência. No último dia de cada mês faz-se o fecho dos

lotes dos mais diversos organismos. Vulgarmente cada lote é constituído por 30 receitas. No entanto, pode haver lotes que tenham um número de receitas inferior, por exemplo, por insuficiência de receitas ou por anulação das mesmas. Após todo o processo de conferência é emitido, através do Sifarma, um verbete de identificação de lote, onde estão incutidos parâmetros como, nome e código da farmácia; mês e ano correspondente; código, tipo e número sequencial do lote; quantidade de receitas que constituem o lote; encargos para o utente; valor a pagar pelo organismo participante e importância total do lote correspondente ao PVP. As informações contidas no verbete devem ser comparadas com as receitas do lote que integram, a fim de verificar se todos os valores atribuídos aos diferentes parâmetros coincidem. Por último, este documento é carimbado e anexado às receitas que formam lote a que pertence.

No final de cada mês, quando se realiza o fecho da faturação são emitidos dois tipos de documentos: a relação resumo de lotes e a fatura mensal. A relação resumo de lotes é emitida para cada organismo e contém informações tais como, identificação da farmácia; mês e ano; número da folha, em relação ao total de folhas de relação resumo dos lotes; código, tipo e número sequencial do lote; dados informativos, discriminados por lotes e transcritos dos respetivos verbetes de identificação; valor total dos lotes a pagar pelo Estado; valor total do encargo para o utente e importância total dos lotes correspondente ao PVP. A fatura mensal deve possuir o nome e código da farmácia, número da fatura, data da fatura que corresponde ao último dia do mês do fornecimento de medicamentos, número fiscal, total do número de lotes, importância paga pelos utentes, valor a pagar pelo Estado e importância total do PVP.

As receitas onde estão prescritos os medicamentos comparticipados dispensados a beneficiários do SNS devem ser mensalmente enviadas ao Centro de Conferência de Faturas (CCF), localizado na Maia, distrito do Porto, até ao dia 10 do mês seguinte, identificadas através do verbete de identificação de lote, da relação resumo de lotes e da fatura global. O CFF comunica com a ARS, no presente caso, a ARS do centro sediada em Coimbra, indicando-lhe o montante que o Estado terá de pagar à farmácia. O receituário dos restantes organismos e a respetiva documentação é enviada à ANF, intermediário entre a farmácia e os organismos com os quais possui acordo. Em ambas as situações, é a ANF que efetua o pagamento à farmácia, sendo que no primeiro caso a ARS realiza o pagamento à ANF.

Muitas vezes, apesar de uma cuidadosa conferência do receituário podem surgir devoluções. Este processo é nefasto para a farmácia, já que conduz ao atraso e/ou ao não pagamento das comparticipações. A devolução do receituário é acompanhada por um documento onde consta os motivos pelos quais cada receita particular foi devolvida. Quando o erro apontado é passível de ser resolvido, faz-se a retificação da receita e envia-se novamente ao CFF. Também pode dar-se o caso da farmácia não concordar com o motivo de devolução. Neste caso, as receitas serão enviadas para o serviço de retificação de receituário da ANF.

Na FP a contabilidade está a cargo de uma empresa externa à farmácia. Contudo, é importante para o farmacêutico conhecer os diferentes documentos contabilísticos, assim como outras informações:

Nota de devolução: Documento que se imite quando se realiza uma devolução.

Nota de crédito: Documento enviado à farmácia pelo fornecedor quando esta envia uma nota de devolução. A nota de crédito indica a quantidade ou valores acordados que o fornecedor não devolveu ou pagou.

Fatura: Documento que caracteriza uma encomenda no que toca à quantidade, qualidade, preços e taxa de IVA a vigor. Este documento é de emissão obrigatória.

Recibo: Documento que comprova o pagamento de faturas.

Guia de remessa: Documento que acompanha todos os produtos no seu trajeto, desde do fornecedor até à farmácia.

Inventário: Listagem de produtos disponíveis em stock, de acordo com o IVA.

Balanço: Compara todos os bens e direitos (o ativo) com todas as dívidas a terceiros (o passivo). Enquanto o inventário somente efetua a listagem dos valores ativos e passivos, o balanço executa a sua comparação. Com recurso ao balanço consegue-se determinar a situação financeira /saldo económico da farmácia.

Balancete: Documento elaborado em períodos inferiores a um ano de forma a avaliar a situação económica da farmácia.

Também é importante saber qual o significado dos termos IRS, IRC e IVA:

IRS (Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares): Montante tributado sobre o rendimento anual de pessoas singulares.

IRC (Imposto sobre o rendimento de pessoas coletivas): Valor calculado de acordo com o rendimento de uma empresa, neste caso, a farmácia. Cobrado anualmente.

IVA (Imposto sobre o valor acrescentado): É um imposto geral sobre o consumo, sendo o seu valor dependente do valor das compras e vendas feitas mensalmente. É pago todos os meses ou trimestalmente.

Na farmácia, os medicamentos e alguns produtos de saúde com IVA a 6% podem ser deduzidos no IRS dos utentes. Para os restantes produtos de saúde cujo IVA é de 23% não podem ser deduzidos no IRS, a não ser em alguns casos excepcionais, na presença de uma receita médica.

Durante a realização de estágio colaborei nas variadíssimas fases do processamento do receituário e faturação a entidades participadoras e estabeleci contacto com os distintos documentos contabilísticos.

13. Conclusão

As Farmácias Comunitárias prestam um aconselhamento diferenciado, gratuito 24 horas por dia e 365 dias por ano.

Durante a realização do estágio no âmbito da Farmácia Comunitária verifiquei que a área de atuação do farmacêutico vai muito além da dispensa propriamente dita. Os Farmacêuticos Comunitários exercem uma ação pró-ativa na promoção da saúde e na prevenção de patologias. Estes colocam a sua perícia científica e técnica ao dispor da população, participando na educação para a saúde e nos tão banais aconselhamento e dispensa de medicamentos, contribuindo para a utilização adequada e racional de fármacos. Mas, para além disso, efetuam o acompanhamento farmacoterapêutico de utentes com terapêutica instituída, intervêm na deteção precoce de fatores de risco, na monitorização de indicadores da doença e na identificação de indivíduos nos quais é necessário realizar algum tipo de intervenção. Através da intervenção farmacêutica em atos como a determinação de parâmetros antropométricos; a medição da pressão arterial; a mensuração da glicemia capilar, dos níveis de triglicéridos e de colesterol total; os Farmacêuticos Comunitários identificam indivíduos não diagnosticados, cooperando para uma deteção atempada e precoce. Desta forma, pode evidenciar-se a importância da sua intervenção, que muito tem contribuído para o bem-estar dos cidadãos, trazendo evidentes ganhos económicos, humanísticos e na saúde pública, e para a cooperação no progresso do país. A carga científica subordinada aos farmacêuticos é muito superior ao uso que a sociedade faz dela, sendo um desperdício social e económico. Assim, Portugal deve investir no reforço das competências dos farmacêuticos e apostar no alargamento da sua intervenção no serviço nacional de saúde.

Este estágio revelou-se um complemento à minha formação, permitindo-me estabelecer contacto e ter conhecimento do contexto real da Farmácia Comunitária, uma das saídas profissionais do MCF. Espero que toda a base científica que me foi inculcida ao longo do MCF, na Universidade da Beira Interior, seja um bom pilar para desempenhar digna e corretamente o papel de futura farmacêutica, promovendo a excelência da intervenção farmacêutica, num mundo de trabalho cada vez mais competitivo. Para concluir, estou também ciente e convicta de que toda a minha motivação é um alicerce para enfrentar proactivamente as dificuldades existentes e contribuir positivamente de modo a reverter a situação em que se encontra o setor.

14. Referências Bibliográficas

1. Legislação Farmacêutica Compilada; Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias.
2. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária; Ordem dos Farmacêuticos; 3ª edição; 2009.
3. Parecer sobre a proposta de alterações ao regime jurídico das farmácias comunitárias. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=5537 (consultado a 2 de junho de 2013).
4. Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryID=1909 (consultado 9 de março de 2013).
5. Legislação Farmacêutica Compilada; Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior.
6. Decreto-Lei n.º 307/2007; Diário da República, 1.ª série – N.º 168 – 31 de agosto de 2007. Regime jurídico das farmácias de oficina.
7. Deliberação n.º414/CD/2007, de 31 de agosto - Determina quais os documentos de que a farmácia deve dispor bem como a configuração do símbolo "cruz verde".
8. O Centro de Informação do Medicamento (CIM). Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryID=2015 (consultado a 17 de maio de 2013).
9. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento.
10. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro - Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Diretivas n.os 2007/53/CE, da Comissão, de 29 de agosto, 2007/54/CE, da Comissão, de 29 de agosto, 2007/67/CE, da Comissão, de 22 de novembro, 2008/14/CE, da Comissão, de 15 de fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão, de 3 de abril, que alteram a Diretiva n.º 76/768/CEE, do Conselho, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico.
11. Decreto-Lei n.º 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 n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro.
12. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro - Procede à oitava alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso

humano, à quarta alteração ao Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina, e à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, transpondo as Diretivas n.os 2009/35/CE, de 23 de abril de 2009, 2011/62/UE, de 8 de junho de 2011, e 2012/26/UE, de 25 de outubro de 2012.

13. Dicionário de termos médicos. Disponível em: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=30807> (consultado a 28 de junho de 2013).

14. Chen L, Zeng WM, Cai YD, Feng KY, Chou KC. Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification of Drugs by Integrating Chemical-Chemical Interactions and Similarities. PLoS One. 2012; 7:35254.

15. Legislação Farmacêutica Compilada; Despacho do Ministério da Saúde n.º 6914/98, de 24 de março. Classificação farmacoterapêutica dos medicamentos.

16. Legislação Farmacêutica Compilada; Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de outubro. Homologa a classificação farmacoterapêutica de medicamentos.

17. Decreto-Lei n.º 34/2013, de 27 de fevereiro - Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro, que aprova o regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, e estabelece um mecanismo de definição dos preços dos medicamentos sujeitos a receita médica que não tenham sido objeto de avaliação prévia para efeitos de aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, nem de decisão de comparticipação.

18. Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro - Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados.

19. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio - Aprova o regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, altera as regras a que obedece a avaliação prévia de medicamentos para aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, procedendo à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, e modifica o regime de formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, procedendo à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de março.

20. Despacho n.º 4294-A/2013, de 22 de março. Diário da Republica. Produtos da Diabetes - novo regime de preços.

21. CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Capítulo I, Artigo 1º.

22. World Health Organization. Pharmacovigilance. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/ (consultado a 16 de junho de 2013).

23. Farmacovigilância. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA; (consultado a 23 de fevereiro de 2013).

24. Acontecimentos Adversos. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ACONTECIMENTOS_ADVERSOS; (consultado a 21 de março de 2013).
25. Papel dos profissionais. VALORMED. Disponível em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=176&Itemid=114; (consultado a 26 de junho de 2013).
26. Embalagens de medicamentos de uso humano. VALORMED. Disponível em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=190:processofarm&catid=78:processo&Itemid=166; (consultado a 26 de junho de 2013).
27. Normas técnicas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/20121220_Normas_Prescricao_vFinal.pdf; (consultado a 7 de junho de 2013).
28. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro. Diário da República. Aprova os modelos de receita médica, no âmbito da regulamentação da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio.
29. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes.
30. Classificação quanto à dispensa ao público. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO_QUANTO_A_DISPENSA; (consultado a 30 de junho de 2013).
31. Decreto-Lei n.º 103/2013, de 26 de julho - Procede à terceira alteração ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, que aprova o regime geral das participações do Estado no preço dos medicamentos, alterando o processo de aprovação e os prazos de definição dos preços de referência.
32. Participação de medicamentos - Necessidades distintas, escalões diferentes. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS SOBRE/SAIBA MAIS ARQUIVO/16_Participacao_Medicamentos_2.pdf; (consultado a 17 de maio de 2013).
33. Medicamentos Comparticipados. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS; (consultado a 17 de maio de 2013).

34. DELIBERAÇÃO Nº 54/CD/2013 - Suspensão de Grupos Homogêneos relativos ao Montelucaste.
35. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. INFARMED. Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/PROGRAMA_CONTRLOLO_DIABETES_MELLITUS; (consultado a 30 de junho de 2013).
36. Portaria n.º364/2010, de 23 de junho - Define o regime de preços e comparticipações do Estado no custo de aquisição das tiras-teste, agulhas, seringas e lancetas destinadas aos diabéticos.
37. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
38. Despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro - Grupo de consenso sobre automedicação.
39. Automedicação. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS_SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/29_Automedica%E7%E3o.pdf; (consultado a 16 de junho de 2013).
40. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro - Regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal.
41. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho - Relativo aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, e estabelece o regime geral aplicável a estes produtos.
42. Decreto-Lei n.º 227/99, de 22 de junho - Regula o regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial.
43. Nutrição Infantil. Organização Mundial de Saúde. Disponível em: http://www.who.int/topics/infant_nutrition/en/; (consultado a 30 de junho de 2013).
44. Guia de alimentação Infantil no Primeiro Ano de Vida. Unidade Local de Saúde de Matosinhos.
45. González-Sarrías A, Larrosa M, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Nutraceuticals for older people: Facts, fictions and gaps in knowledge. *Maturitas*. 2013; 75:313-34.
46. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro - Medicamentos veterinários.
47. Dispositivos médicos. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS; (consultado a 14 de agosto de 2013).
48. Decreto-Lei n.º 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 n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro.
49. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013; 34:2159-219.

50. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2013. *Diabetes Care*. 2013; 1:11-66.
51. American Association of Clinical Endocrinologists. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18:269-93.
52. Classificação do índice de massa corporal. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html; (consultado a 23 de fevereiro de 2013).
53. Inspeção de Medicamentos Manipulados. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSP_ECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS; (consultado a 13 de maio de 2013).
54. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro - 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.
55. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
56. Despacho do Ministério da Saúde n.º 18/91, de 12 de agosto - Boas práticas de fabrico de manipulados.
57. Deliberação n.º 1504/2004, de 7 de dezembro - Reconhecimento por parte do INFARMED dos Formulários oficiais dos Estados membros da União Europeia, United States Pharmacopoea/National Formulary, Formulário Galénico Português, Centro Tecnológico do Medicamento, Associação Nacional das Farmácias (edição iniciada em 2001).
58. Farmacopeia Portuguesa. 9ª edição. 1º volume. 2008.
59. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho - Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.
60. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro - Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista.

Anexos

Anexo I - Proposta de um projeto investigação do âmbito deste trabalho.

Finalidade da avaliação

As doenças cerebrovasculares (DCV) são uma das principais causas de morte em todo o mundo. A DCV continua a constituir a primeira causa de morte e uma causa primordial de incapacidade nas pessoas idosas em Portugal. As sequelas são frequentes e por vezes de uma gravidade considerável, e o impacto na vida do afetado poderá ser de elevada dimensão. Apesar dos avanços recentes que as organizações de cuidados de saúde determinaram, através da adoção do modelo da Unidade de Tratamento de doentes com AVC agudo (UAVC), o AVC continua, ainda, a constituir um grave problema de saúde pública. A falta de tratamentos eficazes no âmbito da doença cerebrovascular coloca enormes encargos para a sociedade, também as consequências desta patologia se revelam fatais.

A quimiocina CXCL12, constitutivamente expressa em todos os tipos de células do SNC, demonstrou desempenhar um papel significativo em modelos animais de AVC isquémico, mas o seu papel no AVC humano é incerto. O conhecimento científico neste âmbito é escasso e revela declarações antagónicas acerca de uma quimiocina que parece prometer avanços na clínica da patologia tão fatal nos dias de hoje, que é o AVC, principalmente no que toca ao prognóstico.

Neste trabalho é procurado dar-se resposta a algumas questões a fim de procurar saber qual o papel exato desta quimiocina e possivelmente envergar por estratégias farmacológicas nesse sentido. Quem sabe se este poderá ser um alvo para intervenção farmacológica no futuro?

Descrição Detalhada

População em estudo

Estudo sujeito à aprovação por parte da Comissão de Ética e pelo do Conselho de Administração do CHCB. Todos os doentes envolvidos neste projeto terão de fornecer o seu consentimento informado, livre e esclarecido por escrito. No caso desta impossibilidade, a concessão da decisão relativamente ao seu envolvimento na investigação será facultada pelo representante legal.

Recolher-se-ão dados de uma amostra de utentes internados na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais do CHCB com o diagnóstico de acidente vascular cerebral isquémico. Serão incluídos todos os doentes internados num prazo de 24 horas desde do início do primeiro sintoma. Em cada caso, o AVC irá ser precisamente documentado através de tomografia computarizada. De acordo com os critérios da *Oxfordshire Community Stroke Project*, com base no exame clínico e na informação proveniente da tomografia computarizada do crânio, os utentes classificar-se-ão em quatro subgrupos clínicos: TACI, PACI, POCI e LACI. Adicionalmente, distinguir-se-ão dois grupos de utentes com diferente extensão do AVC: grupo A - pequena e média lesão (doentes com diagnóstico de PACI e LACI)

e grupo B - grande lesão (doentes com diagnóstico de TACI). Doentes diagnosticados com POCI poderão ser incluídos no grupo A ou B consoante a avaliação clínica realizada e a análise da tomografia computadorizada craniana [46].

Paralelamente, para uma avaliação mais global e completa do doente com AVC, também serão utilizadas outras escalas como a NIHSS, para medir a severidade do AVC; o índice de Barthel, para avaliar a habilidade do doente nas atividades da vida diária e a escala de Ranking modificada para medir o grau de incapacidade do doente nas atividades do dia-a-dia.

Medidas laboratoriais

Amostras de sangue periférico anticoaguladas com EDTA retirar-se-ão dentro de períodos determinados após o AVC. Estas amostras de soro serão congeladas a -80°C e armazenadas. Cada amostra de plasma será submetida a um ciclo de congelação/descongelação e todos os níveis de CXCL12 quantificar-se-ão ao mesmo tempo.

Os valores de quimiocina CXCL12 poderão ser mensurados tendo em conta duas metodologias referidas na literatura:

- Num estudo documentado na literatura recorreu-se a dispositivo comercialmente disponível, designado por kit ELISA SDF-1 de alta sensibilidade (R&D Systems, Minneapolis, Minn) [46];
- Num estudo posterior as mesmas medições foram executadas através do imunoensaio multiplex (Luminex, Bio-Rad, Bio-plex 200 system, Hercules, CA; Procarta Cytokine Assay kit, Panomics, Inc, Fremont, CA) [28].

Ambas as metodologias realizar-se-ão de acordo com as indicações do fabricante.

Análise estatística

Todas variáveis em estudo tratar-se-ão com o auxílio de testes estatísticos.

Resultados expetáveis

Duas hipóteses poderão ser colocadas:

- No caso de elevados níveis de quimiocina CXCL12 proporcionarem uma melhoria na recuperação do AVC células estaminais poderão ser utilizadas como terapêutica para o AVC;
- Por outro lado, se os níveis de CXCL12 tiverem um papel crítico na resposta inflamatória após isquémia cerebral focal, fármacos antagonistas do recetor CXCR4⁺ atenuarão a inflamação aguda induzida pela isquémica, através da inibição da migração e infiltração de leucócitos, trazendo melhorias para a clínica do AVC

Anexo II - Classificação da *Oxfordshire Community Stroke Project* e aparência das lesões visualizada por tomografia computadorizada.

Classificação Oxfordshire Community Stroke	Aparência em tomografia computadorizada do 5 ao 7 dia
TACI (Total Anterior Circulation Infarct)	Grande infarto da artéria cerebral média cortical (todo o córtex irrigado pela artéria cerebral média mais a substância branca adjacente, e parte ou totalidade dos glânglios basais ipsilaterais) ou mais de metade do território da artéria cerebral média mais o território da artéria cerebral anterior ou da artéria cerebral posterior.
PACI (Partial Anterior Circulation Infarct) ou TACI (Total Anterior Circulation Infarct)	Infarto cortical de tamanho médio (cerca de metade do território da artéria cerebral média).
PACI (Partial Anterior Circulation Infarct)	Infarto cortical pequeno (menos de um quarto do território da artéria cerebral média) ou qualquer parte do território da artéria cerebral anterior.
PACI (Partial Anterior Circulation Infarct)	Infarto cortical da zona da fronteira entre artéria cerebral anterior e artéria cerebral média ou entre a artéria cerebral posterior e o território da artéria cerebral média.
PACI (Partial Anterior Circulation Infarct) ou TACI (Total Anterior Circulation Infarct)	Infarto subcortical grande (>15mm).
LACI (Lacunar Infarct)	Infarto subcortical pequeno (<15mm).
POCI (Posterior Circulation Infarct)	Infarto cortical no território da artéria cerebral posterior, no tronco cerebral ou no cerebelo (incluindo infartos pequenos na ponte).

Anexo III - Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS) portuguesa.

ALVO DE ANÁLISE	DEFINIÇÃO DA ESCALA	GRAU
1a. Nível de Consciência	Alerta; responde com entusiasmo	0
	Não alerta; mas ao ser acordado por mínima estimulação obedece, responde ou reage	1
	Não alerta; requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados)	2
	Responde somente com reflexo motor ou reacções autonómicas, ou totalmente irresponsivo, flácido e arreflexo	3
1b. Perguntas de Nível de Consciência	Responde ambas as questões correctamente	0
	Responde uma questão correctamente	1
	Não responde nenhuma questão correctamente	2
1c. Comandos de Nível de Consciência	Realiza ambas as tarefas correctamente	0
	Realiza uma tarefa correctamente	1
	Não realiza nenhuma tarefa correctamente	2
2. Olhar conjugado	Normal	0
	Paralisia parcial do olhar. O olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paralisia total do olho	1
	Desvio forçado ou paralisia do olhar que não podem ser vencidos pela manobra óculo-cefálica	2
3. Campos Visuais	Sem perda visual	0
	Hemianopsia parcial	1
	Hemianopsia completa	2
	Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical)	3
4. Paralisia Facial	Movimentos normais simétricos	0
	Paralisia facial leve (assimetria no sorriso, perda da prega nasolabial)	1
	Paralisia facial central evidente (paralisia facial total ou quase total da região inferior da face)	2
	Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior da face)	3

5. Resposta Motora dos Membros Superiores	Sem queda; mantém o braço 90 (ou 45) por 10 segundos completos	0
	Queda; mantém o braço a 90 (ou 45), porém apresenta queda antes dos 10 segundos; não toca a cama ou outro suporte	1
	Algum esforço contra a gravidade; o braço não atinge ou não mantém 90 ou (45), cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade	2
	Nenhum esforço contra a gravidade; braço cai	3
	Nenhum movimento	4
	Amputação ou fusão articular, explique_____	NT
	5a. Braço esquerdo	5b. Braço direito
6. Resposta Motora dos Membros Inferiores	Sem queda; mantém a perna a 30 por 5 segundos completos	0
	Queda; mantém a perna por 30, porém esta apresenta queda antes dos 5 segundos completos; não toca a cama ou outro suporte	1
	Algum esforço contra a gravidade; a perna não atinge ou não mantém 30; cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade	2
	Nenhum esforço contra a gravidade; perna cai	3
	Nenhum movimento	4
	Amputação ou fusão articular, explique_____	NT
	6a. Perna esquerda	6b. Perna direita
7. Ataxia apendicular	Ausente	0
	Presente em 1 membro	1
	Presente em 2 membros	2
	Amputação ou fusão articular, explique_____	NT
8. Sensibilidade	Normal; nenhuma perda	0
	Perda sensitiva leve a moderada; a sensibilidade é menos aguda ou diminuída do lado afetado, ou há uma perda da dor superficial ao beliscar, mas o doente está ciente de que está a ser tocado	1
	Perda da sensibilidade grave ou total; o doente não sente que está a ser tocado	2

9. Linguagem	Sem afasia; normal	0
	Afasia leve a moderada; perda da fluência ou facilidade da compreensão sem significativa limitação nas ideias expressas. Redução na fala ou compreensão	1
	Afasia severa, toda a comunicação é através de expressões fragmentadas. Grande necessidade de inferir, adivinhar e questionar por parte do examinador	2
	Mutismo, afasia global	3
10. Disatria	Normal	0
	Disartria leve a moderada; doente arrasta pelo menos algumas palavras e na pior das hipóteses, pode ser entendido com alguma dificuldade	1
	Disartria grave	2
	Intubado ou outra barreira física, explique_____	NT
11. Extinção ou desatenção	Nenhuma anormalidade	0
	Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais	1
	Profunda hemi-desatenção ou hemi-desatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e orienta-se apenas para um lado do espaço	2

Anexo IV - Escala de Ranking modificada

GRAU	DEFINAÇÃO DA ESCALA
0	Sem sintomas
1	Nenhuma incapacidade significativa apesar dos sintomas; capaz de realizar todos os deveres e actividades habituais
2	Leve incapacidade; incapaz de realizar todas as actividades habituais, porém é independente para os cuidados pessoais
3	Incapacidade moderada; requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4	Incapacidade moderada severa; incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave; confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Obito

Anexo V - Índice de Barthel

Alimentação	Totalmente dependente	0
	Necessita de ajuda (para cortar)	5
	Independente	10
Banho	Não o pode executar sem assistência	0
	Executa sem assistência	5
Higiene Pessoal	Necessita de ajuda	0
	Lava o rosto, penteia os cabelos e escova os dentes	5
Vestuário	Totalmente dependente	0
	Necessita de ajuda, mas faz pelo menos a metade da tarefa dentro de um período de tempo razoável	5
	Independente, amarra sapatos, fixa fivelas e coloca adaptações (próteses)	10
Controlo dos intestinos	Acidentes frequentes	0
	Acidentes ocasionais ou necessita de auxílio com enemas ou supositório	5
	Sem acidentes e independente para uso de enemas ou supositórios, se necessário	10
Controlo da bexiga	Incontinência ou necessidade de uso de dispositivo de colheita (fralda, coletor, sonda, etc.)	0
	Acidentes ocasionais ou necessita de ajuda com o dispositivo de colheita	5
	Sem incidentes, capaz de cuidar do dispositivo de colheita se for usado	10
Locomoção até a casa de banho	Não usa banheiro, restrito ao leito	0
	Necessita de ajuda para equilibrar-se, colocar as roupas, cortar o papel higiénico	5
	Independente na casa de banho	10

Transferência da cama para a cadeira	Restrito ao leito não sendo possível o uso da cadeira	0
	Capaz de se sentar, mas necessita de assistência máxima na transferência	5
	Mínima assistência ou supervisão	10
	Independente, inclusive na travagem da cadeira de rodas e no levantar o suporte do pé	15
Mobilidade	Senta na cadeira de rodas mas não se impulsiona	0
	Independente na cadeira de rodas por 50m, mas não consegue caminhar	5
	Caminha com ajuda por uma distância de 50 m	10
	Independente por 50m, pode usar dispositivos de auxílio, sem ser o andador com rodas	15
Subir as escadas	Incapaz	0
	Precisa de ajuda (verbal, física)	5
	Independente para subir e descer	10

Anexo VI - margens máximas de comercialização dos medicamentos compartilhados e não compartilhados

PVA	Margem para grossistas calculadas sobre o PVA	Margem para as farmácias calculadas sobre o PVA
Até 5€	11,2%	27,9%
5,01 - 7€	10,85%	25,7%, acrescido de 0,11€
7,01 - 10€	10,6%	24,4%, acrescido de 0,20€
10,1 - 20€	10%	21,9%, acrescido de 0,45€
20,01 - 50€	9,2%	18,4%, acrescido de 1,15€
> 50€	4,60€	10,35€


Anexo VII - Ficha de notificação de suspeita RAMs para profissionais de saúde

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde			infarmed Associação Nacional de Farmacêuticos	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				CONFIDENCIAL		
A. Reação adversa a medicamento (RAM)						
Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia			
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) ¹ grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__ <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra ² (especifique em F)						
Tratamento da reação adversa:						
B. Medicamento(s) suspeito(s)						
	Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início Data fim
#1						
#2						
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação ³ entre medicamentos (especificar em F) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica aquando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>						
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável						
C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)						
	Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3						
#4						
#5						
#6						
#7						
D. Doente						
Iniciais do nome _____ <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino Peso ____ Kg Altura ____ cm Data de nascimento __/__/__ Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____						
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)? <input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação <input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação <input type="checkbox"/> Cura com sequelas <input type="checkbox"/> Desconhecida <input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação						
E. Profissional de saúde						
Nome _____						
Profissão _____ Especialidade _____						
Local de trabalho _____						
Contactos ⁴ <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel _____ <input type="checkbox"/> e-mail _____						
Data __/__/__ Assinatura _____						

MFV 010


v.077

Anexo VIII - Modelo de receita médica em vigor desde o dia 1 de abril de 2013
(Despacho nº15700/2012).



GOVERNO DE PORTUGAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE

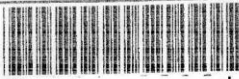
Receita Médica Nº



* 2 0 2 1 5 1 1 0 2 8 3 1 0 5 9 5 4 1 8 *

Número da receita
- Constituído por 19 dígitos
- Cada via da receita renovável tem uma numeração única

1ª VIA


Utente:  RN

Telefone: R.C.:

Entidade Responsável: SNS

Nº de Beneficiário:

Identificação do local de prescrição





* M 3 1 5 4 8 *

Especialidade:

Telefone: 275330000

C.H.C. BEIRA E.P.E.-H.COVIILHA-CONSULTA EXTERNA



Rx DCI/ Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	Nº	Extenso	Identificação óptica
<p>Fluticasona, [Asmo-Lavij], 250 µg/dose, Suspensão pressurizada para inalação, Recipiente pressurizado - 1 unidade(s) - 60 dose(s)</p> <p>Posologia: 1 inalação, de manhã e à noite (por períodos de 1 mês, se tiver a REGRA DA TOSSE ou a REGRA DOS 3)</p>	1	Uma	 * 2 2 8 3 8 8 5 *

Prescrição por DCI

CNPEM
Código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos

Prescrição por DCI e respetivo CNPEM
Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
Agrupa, pelo menos, as seguintes características do medicamento: princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e nº de unidades

Validade: 6 meses

Data: 2013-06-20

(assinatura do Prescritor)

Pretende exercer o direito de opção

Sim


Não

(assinatura do Utente)

Direito de opção do utente
Pode ser revogado se no ato da dispensa o utente tomar decisão contrária

Preparado por computador - Sistema de Apoio ao Médico - SPMS, EPE

Anexo IX - Novo modelo de receita médica em vigor a partir do dia da publicação do Despacho n.º11254/2013 (23 de agosto de 2013).

 <p>Receita Médica N.º (representação em código de barras e caracteres)</p>		<p>Guia de tratamento para o utente</p>									
<p>Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres)</p> <p>Telefone: R.C.:</p> <p>Entidade Responsável:</p> <p>N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)</p>		<p>Receita Médica N.º: (representação em código de barras e caracteres)</p> <p>Local de Prescrição: Médico prescriptor: Telefone: Utente:</p> <p>Código Acesso: Código Direito opção:</p> <p><small>(informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)</small></p> <p>DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º</p>									
<p>TIPO RECEITA</p>		<p>TIPO RECEITA</p>									
<p>(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)</p>	<p>(Nome profissional)</p> <p>Especialidade:</p> <p>Telefone:</p>	<p>(Local de Prescrição)</p> <p>(representação em código de barras e caracteres)</p>									
<p>R DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º Extenso identificação Ótica</p>											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td></td></tr> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td></td></tr> </table>				1		2		3		4	
1											
2											
3											
4											
<p>Validade: 30 dias</p> <p>Data: aaaa-mm-dd</p>		<p>Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">1 (*)</td><td></td></tr> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">2 (*)</td><td></td></tr> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">3 (*)</td><td></td></tr> <tr><td style="width: 20px; text-align: center;">4 (*)</td><td></td></tr> </table> <p>Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 900 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico. <p>Data: aaaa-mm-dd</p>		1 (*)		2 (*)		3 (*)		4 (*)	
1 (*)											
2 (*)											
3 (*)											
4 (*)											
<p>(assinatura do Médico prescriptor)</p>		<p>Processado por computador - software, versão - empresa</p>									

Anexo X - Terminologia médica abordada aquando da realização do estágio em Farmácia Comunitária.

PLANO DE AUTO-CONTROLO DE ASMA BRÔNQUICA

1. Usar inalador de alívio (_____), 1 inalação, se tiver falta de ar ou sensação de aperto no peito (SOS); pode repetir passados 15 minutos; caso não passe, deverá ir ao Serviço de Urgência;
2. Caso necessite de usar o inalador de alívio (_____), 3 vezes numa semana (Regra dos 3), deverá começar a usar o inalador anti-inflamatório, de forma regular (_____);
3. Caso tenha período de tosse seca prolongada (mais do que 3 a 4 dias), de dia e de noite (Regra da tosse), deverá começar a usar o inalador anti-inflamatório, de forma regular (_____);

Uma vez tendo começado a usar o inalador anti-inflamatório (_____), deverá fazê-lo da seguinte forma: 1 inalação, de manhã e à noite, durante 3 meses.

4. Caso tenha a Regra dos 3 ou a Regra da tosse, apesar de tomar o inalador anti-inflamatório (_____) regularmente, deverá fazer o seguinte:
 - a. Aumentar a dosagem deste inalador para o dobro (por exemplo, passar de 1 inalação, 2 vezes/dia para 2 inalações, 2 vezes/dia); OU
 - b. Passar a usar o inalador Formoterol (OXIS), 1 inalação, 2 vezes/dia, antes do inalador anti-inflamatório.
5. Deverá contactar o seu médico alergologista sempre que tiver de modificar o seu tratamento (Prof. Doutor Luís Taborda - 914093575).

Prof. Doutor L. Taborda Barata
Imunolergologista

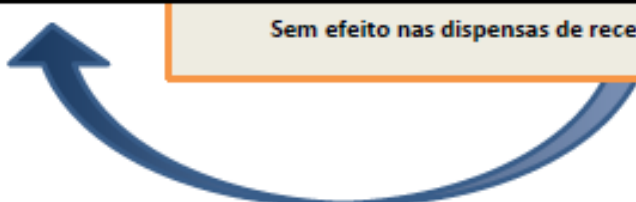
Rua Comendador Campos Melo, Nº 29, 1ª Eq., Covilhã; Tel: 275334876
Clíniform, Rua Mouzinho da Silveira, nº 15, I/C, Guarda; Tel: 271211905
Clínica Estádio, Rua Brotero, 18 – 4ª, Coimbra; Tel: 239406272

Anexo XI - Alteração das entidades ADSE, ADM, SAD-PSP e SAD-GNR para o SNS.

ORGANISMOS DE FACTURAÇÃO SIFARMA

SNS	ADSE	ADM	PSP	GNR
01 - SNS	02 - ADSE	15 - ADM	18 - SAD/PSP	17 - SAD/GNR
48 - SNS-Pensionistas	57 - ADSE/Pensionistas	80 - ADM-P650 (pensionista)	84 - SAD/PSP-Pensionista	82 - SAD/GNR/Pensionista
45 - SNS-Diplomas	59 - ADSE/Diplomas			
49 - SNS-Pens-Diplomas	68 - ADSE/Pens-Diplomas			
41 - SNS-Profissionais				
42 - SNS-Paramioidose	58 - ADSE/Paramioidose	80 - ADM-Paramioidose		
46 - SNS-Trab Migrantes				
47 - SNS-Manipulados	72 - ADSE/Manipulados			
67 - SNS/L-H-H	78 - ADSE/L-H-H	24 - ADM-L-H-H	33 - SAD/PSP-L-H-H	29 - SAD/GNR/L-H-H
08 - SNS-Prod Diabetes	03 - ADSE-Prod Diabetes	DL - ADM-Prod diabetes	DQ - SAD/PSP-Prod Diabetes	DP - SAD/GNR-Prod Diabetes
		S9 - ADM-P1034 (incapacitados)		

Sem efeito nas dispensas de receituário a partir de 1 de Abril 2013



ADM

Beneficiários em situação de incapacidade permanente (Port. 1034/2009)

- Menção à Portaria n.º 1034/2009 na receita e/ou cartão de beneficiário
- Participação em complementaridade com o SNS, sendo que a ADM suporta a totalidade do valor não participado pelo SNS (no total 100% PVP dos medicamentos dispensados)

Até 31 de Março de 2013
Facturação directa
S9 - ADM PORT N.º 1034/2009



A partir de 1 de Abril de 2013
Facturação em complementaridade com o SNS
SF - ADM-E-SNS
SG - ADM-E-S-D
SH -ADM-E-S-P
SI -ADM-E-S-PD
SJ - ADM-E-S-M

Anexo XII - Despachos que regem as participações especiais na farmácia.

Dispensa em Farmácia Comunitária			
Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LÚPUS	Medic. participados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. participados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. participados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA ALZHEIMER	DE Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 13020/2011 (2ª série), de 20 de setembro	de 37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho nº 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 1234/2007 (2ª série), de 29 de dezembro de 2006	de 90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06

ARTRITE REUMATOIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de 69% medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de junho	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06 , alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de 90% medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Retificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de 90% medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5825/2011 de 25/03

PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de 69% medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de abril	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Retificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05 e Despacho n.º 13796/2012, de 12/10
PSORÍASE	Medic. psoriase 90% lista de medicamentos	Lei n.º 6/2010, de 07/05

Anexo XIII - Lista de situações passíveis de automedicação.

Sistema	Situações passíveis de automedicação
Geral	a) Febre (menos de três dias). b) Estados de astenia de causa identificada. c) Prevenção de avitaminoses.
Vascular	a) Síndrome varicoso–terapêutica tópica adjuvante. b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).
Respiratório	a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)

Digestivo	<ul style="list-style-type: none">a) Diarreia.b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado).c) Pirose, enfartamento, flatulência.d) Obstipação.e) Vômitos, enjojo do movimento.f) Higiene oral e da orofaringe.g) Endoparasitoses intestinais.h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.i) Odontalgias.j) Profilaxia da cárie dentária.k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.m) Estomatite aftosa.
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none">a) Queimaduras de 1.o grau, incluindo solares.b) Verrugas.c) . a moderado.d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.e) Micoses interdigitais.f) Ectoparasitoses.g) Picadas de insetos.h) Pitiríase capitis (caspa).i) Herpes labial.j) Feridas superficiais.l) Dermatite das fraldas.m) Seborreia.n) Alopecia.o) Calos e calosidades.p) Frieiras.q) Tratamento da pitiríase versicolor.r) Candidíase balânica.s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e retal.t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.

Ginecológico	<ul style="list-style-type: none">a) Dismenorreia primária.b) Contraceção de emergência.c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.d) Higiene vaginal.e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual.g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato genitourinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.
Ocular	<ul style="list-style-type: none">a) Hipossecção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
Muscular	<ul style="list-style-type: none">a) Dores musculares ligeiras a moderadas.b) Contusões.c) Dores pós-traumáticas.d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).e) Dores articulares ligeiras a moderadas.f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.

Nervoso

- a) Cefaleias ligeiras a moderadas.*
 - b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.*
 - c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.*
 - d) Ansiedade ligeira temporária.*
 - e) Dificuldade temporária em adormecer.*
-

Anexo XIV - Ficha de preparação de medicamentos manipulados.

(Carimbo da Farmácia)

Ficha de Preparação

Medicamento: _____

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém _____ g (ml) de _____

Forma farmacêutica: _____ Data de preparação: _____

Número do lote: _____ Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Lote n°	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data

<i>Preparação</i>	<i>Rubrica do Operador</i>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

FGP 2001 - 1ª Adenda (2004)

Prazo de utilização e Condições de conservação

<p>Condições de conservação:</p> 	<p>Operador: _____</p>
<p>Prazo de utilização:</p> 	<p>Operador: _____</p>

Rotulagem

<ol style="list-style-type: none"> 1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida. 2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada. 							
<p>Modelo de rótulo</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 5px;">DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Data da preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº do lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho) </td> </tr> </table>		Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO		Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração	Data da preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº do lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)
Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente						
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO							
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração	Data da preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº do lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)						
<p>Operador: _____</p>							

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

FGP 2001 – 1ª Adenda (2004)

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
	forma farmacêutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor		
valor referente à quantidade base				x	=		
valor adicional			x	x	=		
subtotal B							
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor			
		x	x 1,2	=			
		x	x 1,2	=			
		x	x 1,2	=			
		x	x 1,2	=			
subtotal C							
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:				(A + B + C) x 1,3			
				+ IVA			
				D			
DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:							
dispositivo	preço unitário	quantidade	valor				
			E				
				PREÇO FINAL: D + E			
Operador: _____			Supervisor: _____				

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Glossário

O termo “Acidente Vascular Cerebral” deve ser amplamente utilizado incluindo as designações que se seguem:

Enfarte do SNS	<p>Morte isquémica das células do cérebro, da espinal medula ou da retina, com base em:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidências patológicas, imagiológicas ou outras, de isquemia focal do cérebro, espinal medula ou retina numa distribuição vascular; ou 2. Evidências clínicas de dano isquémico do cérebro, espinal medula ou da retina baseadas numa sintomatologia que persiste para além das 24 horas ou que causa a morte. <p>Importa salientar que enfarte do SNS inclui o enfarte hemorrágico.</p>
AVC isquémico	<p>Episódio de disfunção neurológica causado por enfarte focal cerebral, da espinal medula ou da retina, apresentando sintomatologia.</p>
Enfarte silencioso do SNS	<p>Evidências imagiológicas e neuropatológicas de enfarte do SNS, sem história de disfunção neurológica aguda atribuída à lesão, isto é, por definição não causa sintomas.</p>
Hemorragia intracerebral	<p>Hemorragia no sistema ventricular ou no parênquima cerebral que não seja devida a um trauma.</p>
AVC causado por hemorragia intracerebral	<p>Rápido desenvolvimento de sinais clínicos de disfunção neurológica atribuído a uma hemorragia no sistema ventricular ou no parênquima cerebral que não é causado por um trauma.</p>
Hemorragia cerebral silenciosa	<p>Hemorragia focal no parênquima cerebral, no espaço subaracnóideo ou sistema ventricular observada através de exame neuropatológico ou imagiológico que não é provocada por um trauma nem possui uma história de disfunção neurológica aguda.</p>

Hemorragia subaracnoide	Sangramento dentro do espaço subaracnóideo.
AVC causado por hemorragia subaracnoide	Desenvolvimento rápido de sintomas de disfunção neurológica e/ou dor de cabeça subsequentes da uma hemorragia do espaço subaracnóideo, não causados por um trauma.
AVC causado por trombose venosa cerebral	Enfarte ou hemorragia cerebral, da espinal medula ou da retina devido a um trombo venoso.
Definição de AVC, não especificado de outra forma	Episódio de disfunção neurológica aguda, presumivelmente causada por isquemia ou hemorragia, persistindo por mais de 24 horas ou até à morte, mas sem evidências suficientes para ser classificado por qualquer opção descrita acima.

Adaptado de [Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, Elkind MSV, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089].