



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Determinação da atividade antifúngica de  
moléculas da classe dos Inibidores Seletivos da  
Recaptação de Serotonina**  
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Ana Sofia Domingues Oliveira**

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

Orientador: Prof. Doutora Ana Palmeira-de-Oliveira  
Coorientador: Prof. Doutor José Martinez-de-Oliveira

Covilhã, junho de 2013



*“If you can dream it, you can do it”*

Walter Elias Disney (1901-1966)



# Dedicatória

Apesar de estar imensamente grata a todas as pessoas que me acompanharam de perto ao longo destes cinco anos, não posso deixar de dedicar este trabalho aos meus Pais como forma de agradecimento pela oportunidade que me concederam, por acreditarem em mim e pela força que me transmitiram, sem a qual não teria conseguido percorrer este caminho.

“Bem hajam...”



# Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Palmeira-de-Oliveira, minha orientadora, por todo o apoio que me deu durante este ano de trabalho, pela amizade, pela confiança que em mim depositou e pelos conhecimentos que me transmitiu sem os quais não teria sido possível a realização deste projeto.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. José Martinez-de-Oliveira pela oportunidade que me proporcionou e por tornar possível a realização deste trabalho.

Agradeço também ao Carlos Gaspar e aos restantes colegas de laboratório pelas horas de companhia e pela ajuda tão necessária nos momentos mais difíceis.

À Dra. Paula Bártolo e a todos os elementos da Farmácia Sant'Ana, por tudo o que ensinaram, pela forma como me integraram na equipa, pelo companheirismo e disponibilidade que sempre demonstraram e pelas amizades criadas que sem dúvida se prolongarão.

À Dra. Olímpia Fonseca, pela oportunidade que me deu em integrar a excepcional equipa de trabalho do Centro Hospitalar Cova da Beira e pelos conhecimentos que me transmitiu ao longo do meu período de estágio que complementaram a minha formação de uma forma tão valiosa.

Em especial à Diana, à Andreia, à Juliana e a todos os restantes amigos e colegas e de curso que de alguma forma me ajudaram neste caminho e com quem passei momentos inesquecíveis que marcaram de forma emocionante o meu percurso nesta cidade.

E por último, ao Filipe por tudo aquilo que alcançámos, por me ajudar a ultrapassar as adversidades que tantas vezes se impuseram e por estar sempre do meu lado ajudando-me a alcançar as metas que juntos traçámos.



# Resumo

A minha experiência profissionalizante para a obtenção do grau de Mestre no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas englobou 3 vertentes: a investigação laboratorial, a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária, sendo nesta ordem que se desenrola o presente relatório.

No capítulo I, encontra-se descrito o projeto de dissertação de mestrado, materiais e métodos, resultados e conclusões resultantes do estudo que teve como principal objetivo a determinação do potencial antifúngico de moléculas antidepressivas da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) contra diferentes espécies de *Candida* spp. responsáveis pela candidose vulvovaginal. Esta infeção atinge cerca de 75% das mulheres pelo menos uma vez na vida e causa sintomas que condicionam significativamente a qualidade de vida das mulheres infetadas. Recentemente tem sido estudada a atividade de fármacos não antimicrobianos contra várias espécies de fungos incluindo a *Candida* spp. tanto na sua forma isolada como em combinação com antifúngicos clássicos como o fluconazol. Neste estudo avaliou-se o potencial antifúngico de três fármacos da classe dos ISRS, nomeadamente a sertralina, a fluoxetina e o citalopram onde todas se mostraram efetivas revelando-se como fungistáticas ou fungicidas dependendo da concentração em teste. Foi também avaliado o potencial antifúngico da combinação fluoxetina/fluconazol resultando desta associação um efeito sinérgico na ação antifúngica, nomeadamente contra estirpes resistentes ao fluconazol.

No capítulo II, relativo à farmácia hospitalar, encontra-se descrita a minha experiência pessoal, bem como conhecimentos técnico-científicos variados que adquiri durante as 7 semanas que estagiei no Centro Hospitalar Cova da Beira sob a orientação da Dra. Olímpia Fonseca.

Por último, o capítulo III representa a minha passagem durante 13 semanas pela Farmácia Sant'Ana na Covilhã sob a orientação da Dra. Paula Bártolo, onde está descrito o funcionamento da farmácia, as responsabilidades e tarefas desempenhadas pelo farmacêutico comunitário, bem como o relato de situações do dia-a-dia que caracterizam os conhecimentos e competências que apreendi, essenciais à minha formação enquanto futura farmacêutica.

## Palavras-chave

*Candida* spp., ISRS, fluconazol, atividade antifúngica, farmácia comunitária, farmácia hospitalar.



# Abstract

My professional experience, part of the Master's degree in Pharmaceutical Sciences, comprised three strands: laboratorial research, hospital pharmacy and community pharmacy. All these three professional approaches are included in this report.

Chapter I regards to the research project description, materials, methods and conclusions achieved with the study that aimed the determination of the hypothetical antifungal effect of antidepressant molecules, namely Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), against *Candida* spp. isolates from vulvovaginal candidosis. This infection affects around 75% of all women at least once in a lifetime and causes symptoms that significantly decrease their quality of life. Recently investigation has been made regarding the activity of non-antimicrobial drugs against several fungal species (including *Candida* spp.) either as single agent or in combination with classical antifungal drugs such as fluconazole.

This study assessed the antifungal potential of three drugs in the class of SSRIs specifically sertraline, fluoxetine and citalopram. All three were effective exhibiting both fungistatic and fungicidal effects depending on tested concentration.

It was also assessed the antifungal effect resulting from the association of fluoxetine and fluconazole. This combination resulted in effect, particularly against strains resistant to fluconazole.

Chapter II, reports my experience at the hospital pharmacy, with special highlight to the technical and scientific knowledge that I learned over the 7 weeks interning at the Cova da Beira Hospital Centre under Dr. Olímpia Fonseca guidance.

Chapter III reports my internship during 13 weeks at the Sant'Ana Pharmacy in Covilhã under Dr. Paula Bártolo technical guidance. Here I described the pharmacy organization, responsibilities and tasks performed by the community pharmacist as well as the report of everyday situations that characterize the knowledge and skills learned as an essential part of my training to become a future pharmacist.

## Keywords

*Candida* spp., SSRI, fluconazole, antifungal activity, community pharmacy, hospital pharmacy.



# Índice

<b>Capítulo I - Determinação da atividade antifúngica de moléculas da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina - Vertente de Investigação</b>	<b>1</b>
1. Introdução	1
1.1. <i>Candida</i> spp. e Candidose vulvovaginal	1
1.2. Fármacos Antidepressivos	5
1.2.1. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	6
2. Objetivo	7
3. Material e Métodos	8
3.1. Estirpes de <i>Candida</i> spp.	8
3.2. Fármacos testados	8
3.3. Reagentes	9
3.4. Determinação da CMI e CML	9
3.4.1. Determinação da CMI	9
3.4.2. Determinação da CML	10
3.5. Determinação da atividade antifúngica combinada	11
4. Resultados obtidos	13
4.1. Determinação da CMI e CML	13
4.2. Determinação da atividade antifúngica combinada	15
5. Discussão de resultados	17
5.1. CMI e CML	17
5.2. Atividade antifúngica combinada - <i>checkerboard</i>	20
6. Conclusão e perspetivas futuras	22
7. Bibliografia	24
<b>Capítulo II - Relatório de Estágio no Centro Hospitalar da Cova da Beira - Vertente de Farmácia Hospitalar</b>	<b>29</b>
1. Introdução	29
2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos	29
2.1 Seleção de medicamentos	30
2.2. Sistemas de aquisição	30
2.3. Receção e conferência dos produtos	31
3. Armazenamento	31

3.1. Constituição e organização do armazém	31
3.2. Controlo de prazos de validade e contagem de <i>stocks</i>	33
4. Distribuição	33
4.1.0 Distribuição tradicional	34
4.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	34
4.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™	34
4.4. Distribuição em dose unitária	35
4.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes)	37
4.5.1. O Setor de Ambulatório	37
4.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório	38
4.5.3. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais: hemoderivados e MPE	42
4.5.3.1. Hemoderivados	42
4.5.3.2. MPE	42
5. Farmacotecnia	43
5.1. Preparação de nutrição parentérica e de outros manipulados estéreis	44
5.2. Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos	46
5.3. Preparação de manipulados não estéreis	48
5.4. Purificação da água para preparação de manipulados	49
5.5. Reembalagem	49
6. Farmácia Clínica	50
6.1. Acompanhamento da visita médica	51
6.2. Farmacocinética Clínica	51
6.3. Informação sobre medicamentos	52
7. Ensaio Clínicos	53
8. Farmacovigilância	54
9. Comissões técnicas	54
10. Certificação e qualidade	54
11. Experiência pessoal e Conclusão	55
12. Bibliografia	58
<b>Capítulo III - Relatório de estágio na Farmácia Sant'Ana - Vertente de Farmácia Comunitária</b>	<b>60</b>
1. Introdução	60

2. Organização da Farmácia Sant’Ana	60
2.1. Localização e caracterização	60
2.2. Espaço físico da Farmácia (Instalações)	61
2.2.1. Espaço interior	61
2.2.2. Espaço exterior	63
2.3. Equipamentos gerais e específicos da farmácia	64
2.3.1. Programa informático	64
2.4. Recursos Humanos	65
2.4.1. Funções do Diretor Técnico e seus substitutos	65
3. Informação e documentação científica	66
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	66
4.1. Definições	66
4.2. Sistemas de classificação de medicamentos	67
4.3. Medicamentos e outros produtos existentes na farmácia	68
5. Aprovisionamento e armazenamento	68
5.1. Gestão de encomendas	68
5.2. Seleção de fornecedores	69
5.3. Receção de encomendas	69
5.4. Preços	70
5.5. Prazos de validade	70
5.6. Devoluções	71
5.7. Armazenamento	71
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	72
6.1. Comunicação com o utente	72
6.2. Papel do Farmacêutico na Farmacovigilância	73
6.3. Programa VALORMED	74
7. Dispensa de medicamentos	74
7.1. Medicamentos sujeitos e receita médica	74
7.1.1. Regimes de comparticipação	76
7.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial	77
7.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica	78
7.4. Vendas suspensas e a crédito	78
8. Automedicação e Indicação Farmacêutica	79
8.1. Indicação Farmacêutica	79
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	80

9.1. Produtos de dermocosmética e higiene corporal	80
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	81
9.3. Produtos dietéticos infantis	82
9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais	83
9.5. Medicamentos de uso veterinário	83
9.6. Dispositivos médicos	84
10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Sant'Ana	84
10.1. Medicação da glicémia capilar	84
10.2. Medição do Colesterol Total e Triglicéridos	85
10.3. Medição da Pressão Arterial e Antropometria	85
10.4. Administração de vacinas	86
10.5. Consultas de nutrição	86
11. Preparação de medicamentos	86
11.1. Preço dos medicamentos manipulados	88
12. Contabilidade e Gestão	88
12.1. Processamento do receituário e Faturação	88
12.2. Documentos contabilísticos	90
12.3. Aspetos fiscais	90
13. Conclusão	91
14. Bibliografia	92

## **Anexos**

Anexo I - Diferentes antidepressivos agrupados segundo os respetivos mecanismos de ação	95
Anexo II - Estruturas moleculares das diferentes moléculas da classe dos ISRS	97
Anexo III - Diferentes estirpes de <i>Candida</i> spp. utilizadas no estudo	98
Anexo IV - Representação esquemática da microplaca no ensaio para determinação da CMI	99
Anexo V - Representação esquemática da microplaca no ensaio <i>checkerboard</i> (concentrações em µg/mL)	100
Anexo VI - Legislação contemplada para a distribuição a doentes em ambulatório, mediante patologia específica	101
Anexo VII - Exemplo de folheto informativo disponível no CHCB	103
Anexo VIII - Requisição de MPE necessária no ato da dispensa	104
Anexo IX - Formulário para a notificação de RAM	105

Anexo X - Constituição e competências das diferentes comissões presentes no Hospital	107
Anexo XI - Indicadores de qualidade e objetivos presentes nos setores dos SFH do CHCB	109
Anexo XII - Panfleto informativo acerca da correta utilização da medicação para a esclerose múltipla	111
Anexo XIII - Representação esquemática da área de atendimento da farmácia Sant'Ana.	113
Anexo XIV - Margens máximas de comercialização dos medicamentos compartilhados e não compartilhados	114
Anexo XV - Fluxograma de apoio à dispensa de receituário	115
Anexo XVI - Resumo da Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio	116
Anexo XVII - Modelo de receita médica da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento constante do Despacho n.º 15700/2012	120
Anexo XVIII - Alterações na impressão do verso de receita	122
Anexo XIX - Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária	123
Anexo XX - Alterações ocorridas ao nível dos códigos representativos dos organismos de comparticipação.	125
Anexo XXI - Requisitos obrigatórios de entrega ao INFARMED relativos a estupefacientes e psicotrópicos	126
Anexo XXII - Lista de situações passíveis de automedicação	127
Anexo XXIII - Material necessário a estar presente na farmácia para a preparação de manipulados	129
Anexo XXIV - Resumo de documentos contabilísticos e respetivas definições	130



# Lista de Figuras

## Capítulo I

Figura 1: Estrutura da molécula de escitalopram	97
Figura 2: Estrutura da molécula de fluoxetina	97
Figura 3: Estrutura da molécula de paroxetina	97
Figura 4: Estrutura da molécula de sertralina	97
Figura 5: Representação esquemática da microplaca no ensaio de determinação da CMI	99
Figura 6: Representação esquemática da microplaca no ensaio de <i>checkerboard</i>	100

## Capítulo II

Figura 1: Folheto informativo do fármaco hidroxicarbamida (exemplo)	103
Figura 2: Impresso de requisição dos MPE	104
Figura 3: Formulário para notificação de RAM (frente)	105
Figura 4: Formulário para notificação de RAM (verso)	106
Figura 5: Panfleto realizado sobre a correta utilização da medicação para a esclerose múltipla (exterior)	111
Figura 6: Panfleto realizado sobre a correta utilização da medicação para a esclerose múltipla (interior)	112

## Capítulo III

Figura 1: Fluxograma representativo do ato de Indicação Farmacêutica	80
Figura 2: Representação esquemática da área de atendimento da Farmácia Sant'Ana	113
Figura 3: Fluxograma de apoio à dispensa de receituário	115
Figura 4: Novo modelo de receita médica (eletrônica)	120
Figura 5: Novo modelo de receita médica (manual)	121
Figura 6: Alterações ocorridas ao nível dos organismos de participação	125



# Lista de Tabelas

## Capítulo I

Tabela 1: Fatores predisponentes da candidose vulvovaginal	2
Tabela 2: Relação entre a dose, concentração plasmática, potência e nível de recaptação de 5-HT dos diferentes ISRS	7
Tabela 3: Gama de concentrações testadas relativas aos diferentes fármacos	10
Tabela 4: Gama de concentrações testadas no <i>checkerboard</i>	11
Tabela 5: Correspondência entre o IFCI e a relação entre as substâncias	12
Tabela 6: CMI e CML obtidos para sertralina, fluoxetina e citalopram comerciais	13
Tabela 7: Comparação das CMI e CML obtidas por espécie	14
Tabela 8: Comparação dos CMI e CML obtidos para a fluoxetina comercial e fluoxetina PA	14
Tabela 9: Classificação da estirpe com base na sua suscetibilidade ao fluconazol	15
Tabela 10: Ação combinada fluoxetina/fluconazol para as estirpes resistentes	15
Tabela 11: Ação combinada fluoxetina/fluconazol para as estirpes com sensibilidade intermédia	16
Tabela 12: Ação combinada fluoxetina/fluconazol para a estirpes sensíveis	16
Tabela 13: Classificação dos antidepressivos	95
Tabela 14: - Estirpes de <i>Candida</i> spp. testadas	98

## Capítulo II

Tabela 1: Legislação referente à dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar	101
Tabela 2: Resumo da Constituição e Competências das Comissões Hospitalares	107
Tabela 3: Indicadores e Objetivos de Qualidade presentes nos setores dos SFH do CHCB	109

## Capítulo III

Tabela 1: Valores de referência relativos à pressão arterial	86
--	----

Tabela 2: Margens recessivas de comercialização de medicamentos	114
Tabela 3: Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio	116
Tabela 4: Regimes de comparticipação Especiais em Farmácia Comunitária	123
Tabela 5: Documentos de envio obrigatório ao INFARMED relativos aos MPE	126
Tabela 6: Situações passíveis de automedicação	127
Tabela 7: Documentos contabilísticos - definições	130



# Lista de Acrónimos

5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AD	Antidepressivos
ADM	Assistência na Doença aos Militares
ADSE	Direção Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CML	Concentração Mínima Letal
CVV	Candidose Vulvovaginal
DCI	Denominação Comum Internacional
EDP	Energias De Portugal
FDS	Fast Dispensing System
FEFO	First Expire, First Out
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamento
FP	Farmacopeia Portuguesa
HEPA	High-efficiency Particulate Air
IFCI	Índice Fracional de Concentração Inibitória
IGM	Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IRS	Imposto sobre Rendimento de Pessoas Singulares
ISO	International Organization for Standardization
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MPE	Medicamento Psicotrópico e Estupefaciente
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NP	Nutrição Parentérica
NT	Neurotransmissor

PA	Princípio Ativo
PDA	Personal Digital Assistant
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QT	Quimioterapia
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SAD - GNR	Serviços de Assistência na Doença à Guarda Nacional Republicana
SAD- PSP	Serviços de Assistência na Doença à Polícia de Segurança Pública
SC	Serviços Clínicos
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TDT	Técnico Diagnóstico e Terapêutica
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana



# Capítulo I - Determinação da atividade antifúngica de moléculas da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina - Vertente de Investigação

## 1. Introdução

### 1.1. *Candida* spp. e Candidose vulvovaginal

As espécies de *Candida* apresentam grande relevância pelo seu potencial patogénico, sendo responsáveis por infeções não só superficiais ao nível das mucosas mas também profundas e tecidulares [1].

Apresentando uma relação de comensalismo com o hospedeiro, estas espécies pertencem à microflora normal de indivíduos saudáveis encontrando-se presentes sobretudo nas mucosas da cavidade oral, trato gastrointestinal e vagina. [2-4]. Alguns estudos indicam-nos que aproximadamente 20% das mulheres assintomáticas estão colonizadas com *Candida* na vagina [5].

O género *Candida* é composto por um extenso número de organismos e estão identificadas mais de 100 diferentes espécies embora apenas 17 sejam consideradas como agentes etiológicos da infeção em humanos [6].

As infeções causadas por *Candida* spp. são chamadas de candidíases ou candidoses. Estas infeções possuem um amplo espectro de apresentações clínicas podendo ser classificadas como superficiais (como por exemplo as infeções ao nível da pele e mucosas) ou como profundas, abrangentes e de maior gravidade como é o caso da candidémia [1].

A mais comum das infeções causadas por *Candida* spp. é a candidose vulvovaginal (CVV) já que esta atinge cerca de 75% de todas as mulheres pelo menos uma vez na vida sendo que dessas, 5% estão sujeitas a desenvolver candidose vulvovaginal crónica apresentando sintomas contínuos e sem remissão [7, 8]. A CVV é considerada crónica quando ocorrem 4 ou mais episódios agudos no espaço de um ano [5].

A grande maioria dos casos de CVV é causada por *Candida albicans*, atingindo um valor percentual de 80% ou mais. Imediatamente a seguir encontra-se a *Candida glabrata* e a *Candida tropicalis* tendo a ocorrência de infeções por espécies não-*albicans* verificado um aumento de 10% no espaço de 10 anos [9].

Esta infeção é caracterizada por um conjunto de sintomas entre eles: prurido, corrimento de aspeto variável, ardor, irritação, dispareunia e disúria, sendo que todos eles evidenciam

exacerbação no período pré-menstrual [10, 11]. Ao exame, a vagina revela corrimento aderente e eritema que pode estender-se à região perianal [12].

É bem reconhecido pela comunidade médica e científica que a *Candida* spp. se pode comportar como organismo tanto comensal como patogéneo na vagina. Contudo, encontra-se por explicar o mecanismo pelo qual a inflamação é induzida [13].

Existem uma série de fatores que contribuem para a transição deste organismo de comensal inofensivo para patogéneo oportunista. Estes fatores incluem o uso de antibióticos, uma Diabetes Mellitus mal controlada, o uso de medicação imunossupressora, a atividade sexual (mesmo não se tratando de uma infecção sexualmente transmissível), gravidez, o uso de roupas apertadas, entre outros [11].

A gravidez, o uso de contraceptivos orais e a terapia de reposição hormonal, por serem situações em que os níveis de estrogénio se encontram elevados, conduzem a altos níveis de glicogénio, resultando num aumento do substrato nutricional dos fungos e favorecendo a infecção da mucosa vaginal [14]. O mesmo mecanismo observa-se nos ciclos menstruais regulares onde a incidência aumenta após a ocorrência do pico de estradiol [15].

Diretamente relacionada com os níveis de glicogénio está a Diabetes Mellitus: o controlo glicémico reduz o risco de colonização e infeção por *Candida* spp. nas mulheres diabéticas [16]. Também o uso de antibióticos representa um fator precipitante na medida em que está associado com a destruição da flora bacteriana vaginal protetora, particularmente dos lactobacilos. Os antibióticos, ao reduzirem a colonização com lactobacilos, diminuem também a competição por nutrientes, o que favorece o surgimento da CVV [17].

Por último, o uso de roupas íntimas justas leva a que ocorra pouco arejamento da vagina. Isto contribui para um aumento dos níveis de humidade e temperatura o que também se correlaciona positivamente com o aumento de episódios de CVV [18].

Existem também fatores, como a colonização peniana do parceiro, que ao contrário do que se pensava, não assumem qualquer relevância na predisposição à infeção [12].

Uma lista de fatores predisponentes/precipitantes, relevantes ou não relevantes, à ocorrência de infeção encontra-se sumariada na tabela 1.

Tabela 1 Fatores predisponentes da candidose vulvovaginal [12].

Fatores relevantes	Fatores não relevantes
Antibióticos*	Espécies de <i>Candida</i>
Diabetes Mellitus	Recetores do hospedeiro
Gravidez	Imunidade humoral
Estrogénios	Colonização do parceiro masculino
Roupas apertadas	
Atividade sexual*	
Stress*	

\* Fatores precipitantes

A existência ou não destes fatores funciona também como uma forma de classificação da candidose. Assim, quando as mulheres possuem estes fatores a candidose diz-se secundária, sendo primária nas mulheres em que nenhum dos fatores precipitantes está presente [8]. Pode existir uma classificação errônea quando uma mulher previamente diagnosticada com uma candidose secundária se mantém sintomática após a cessação do fator precipitante.

Por muitos anos pensou-se que as espécies de *Candida* participavam apenas de forma passiva no processo de patogenicidade e no estabelecimento da infecção [1]. A suportar esta teoria encontra-se o facto destas infecções oportunistas estarem associadas a uma diminuição imunitária estando muitas vezes presentes em doentes VIH positivos ou doentes transplantados. Assim o comprometimento do sistema imunitário do hospedeiro era considerado como o único mecanismo patogénico para o estabelecimento da infecção [1].

Nos dias de hoje este conceito foi atualizado e consensualmente sabe-se que este organismo participa ativamente na patofisiologia da doença através de um conjunto de mecanismos chamados fatores de virulência [19]. Dentro destes são de ressaltar a capacidade de aderência aos tecidos do hospedeiro bem como a dispositivos médicos, a secreção de enzimas hidrolíticas e produção de biofilmes.

O primeiro fator a desempenhar um papel na infecção é a aderência às superfícies do hospedeiro. A adesão é primeiramente mediada por fatores não específicos como forças hidrofóbicas e eletrostáticas e promovida pelas adesinas presentes na superfície das células fúngicas que reconhecem ligandos como proteínas, fibrinogéneo e fibronectina.

Um conjunto de diferentes enzimas hidrolíticas extracelulares também desempenha um importante papel na patogenicidade contra o hospedeiro sendo as enzimas mais importantes as protéases e as fosfolipases [21]. Foi inclusive demonstrada uma correlação positiva entre o aumento da síntese e atividade das enzimas extracelulares e o aumento do potencial patogénico das leveduras levando a sinais clínicos de candidose [22].

As protéases assumem assim extrema importância no processo de invasão do hospedeiro já que elas atuam ao nível da degradação das barreiras físicas (pele e mucosas), na digestão de proteínas e membranas celulares e também na evasão do fungo dos linfócitos e das células fagocíticas. As lípases, por sua vez, medeiam a capacidade de digestão de lípidos para obtenção de nutrientes, adesão às células e tecidos do hospedeiro, iniciação não específica do processo inflamatório através da influência nas células imunes e uma atividade de autodefesa através da lise da microflora competitiva [23, 24].

Não menos importante é a produção de uma outra enzima, a hemolisina, que é essencial à sobrevivência da levedura e está relacionada com a aquisição de ferro. Este elemento inorgânico é imprescindível para o desenvolvimento dos microrganismos e só consegue ser obtido através da lise dos glóbulos vermelhos efetuada pelas hemolisinas [25, 26].

Numa outra perspectiva, algumas espécies de *Candida*, entre elas a *C. albicans*, são capazes de um processo de conversão fenotípica que medeia a sua conversão de levedura unicelular para a forma filamentosa composta por hifas ou pseudohifas. O crescimento de hifas é considerado um fator de virulência sendo que adota uma função importante na invasão dos tecidos e na

resistência à fagocitose [27]. As hifas possuem ainda a capacidade de exibirem um sentido de tato (tigmotropismo) que lhes permite crescer ao longo de depressões ou através de poros, o que promove a infiltração de superfícies epiteliais [11].

Para finalizar, as *Candida* spp. possuem ainda a capacidade de formação de um mecanismo de proteção algo complexo, os biofilmes. Os biofilmes são comunidades específicas e organizadas de células, sob o controlo de moléculas sinalizadoras, em vez de acumulações aleatórias de células resultantes de divisões celulares [1]. Estas comunidades estão então envolvidas numa matriz extracelular de proteínas e hidratos de carbono produzida por elas, matriz esta que varia conforme as espécies que lhes deram origem [29]. Esta associação de organismos em biofilmes funciona como uma proteção ao seu desenvolvimento, encorajando as relações de simbiose entre as células e aumentando a sua sobrevivência em ambientes hostis [30]. A relevância clínica dos biofilmes assenta na sua capacidade de aumentarem a resistência a terapêuticas antifúngicas possivelmente através de uma ação de barreira produzida pela matriz que diminui a penetração dos agentes antifúngicos [31].

Deste modo os biofilmes apresentam-se como uma das maiores dificuldades no controlo das infeções fúngicas: o seu tratamento. Na realidade, ao contrário do que acontece nas infeções bacterianas que podem ser tratadas com múltiplas classes de antibióticos, as opções terapêuticas para o tratamento das infeções fúngicas são bastante limitadas.

O polieno anfotericina B descoberto em 1955 permanece como fungicida sistémico de maior eficácia. Este agente possui como mecanismo de ação a interação com a membrana da célula fúngica. Esta interação resulta na formação de poros que alteram a permeabilidade da célula causando um esvaziamento do conteúdo citoplasmático vital da célula levando à sua morte [32]. Embora se mostre efetivo ele é, porém, pouco seletivo causando toxicidade severa para o doente [1].

Por outro lado os azóis sintéticos a que pertence o fluconazol, introduzidos há 40 anos atrás, dispõem de um diferente mecanismo de atuação. Este consiste na inibição da síntese de ergosterol (equivalente ao colesterol nas células animais) que funciona como um biorregulador da fluidez e assimetria e conseqüentemente da integridade da membrana da célula fúngica [33]. Este efeito, resultante da inibição da atividade da enzima  $14\alpha$ -lanosterol desmetilase, traduz-se na redução dos níveis de ergosterol e no aumento de precursores esteroides, induzindo na membrana estrutura e fluidez alteradas [9].

De todos os azóis disponíveis o mais utilizado continua a ser o fluconazol, já que apresenta uma boa disponibilidade oral e boa estabilidade na formulação de preparações injetáveis [34]. Contudo, e tal como os outros azóis, o seu mecanismo de ação é na maioria das vezes do tipo fungistático.

No que respeita ao tratamento a nível tópico os fármacos existentes incluem o clotrimazol, econazol, isoconazol, fenticonazol, miconazol, sertaconazol, tioconazol, e ainda a nistatina e a mepartricina [35, 36].

Embora a terapêutica com azóis seja a mais utilizada, é contudo sabido que existem cada vez mais espécies de *Candida* resistentes aos azóis sobretudo no que toca às não-*albicans* como *C. glabrata* e *C. tropicalis* [9].

Este complexo processo de resistência envolve vários mecanismos. Um dos mecanismos associados prende-se com mutações pontuais nos genes precursores da enzima 14 $\alpha$ -lanosterol desmetilase e ainda com a sobreexpressão da própria enzima diminuindo a suscetibilidade da célula [37]. Uma outra forma de resistência está relacionada com a sobreexpressão de bombas de efluxo responsáveis pela diminuição da concentração intracelular dos azóis para níveis subterapêuticos [37].

Estes mecanismos de resistência, aliados ao pequeno número de opções terapêuticas disponíveis, tornam cada vez mais o tratamento da candidose um desafio de crescentes proporções justificando a procura de novas estratégias [38-41].

Neste âmbito várias classes de fármacos têm sido investigadas para uma possível atividade antifúngica desde antibacterianos a antidepressivos visando não só a procura de uma atividade no próprio composto isolado mas também abrir horizontes para possíveis associações terapêuticas [42].

As terapêuticas combinadas são frequentemente usadas para providenciar amplos espectros de ação no tratamento de doentes que apresentam doença severa [43]. As vantagens da terapia combinada incluem a possibilidade de diminuir o aparecimento de estirpes resistentes, diminuir a toxicidade dose-dependente e, mais importante, atingir um sinergismo antimicrobiano [43].

Nas infeções fúngicas também se obtiveram resultados positivos com combinações terapêuticas o que nos levou a aprofundar esta estratégia.

## 1.2. Fármacos Antidepressivos

A descoberta de fármacos antidepressivos (AD) nos anos 50 e a sua posterior utilização na prática clínica permitiu um avanço importante no tratamento da depressão e no esclarecimento dos mecanismos fisiológicos subjacentes a esta doença [44, 45].

Embora a natureza precisa da depressão não seja totalmente compreendida no que toca às reações químicas que ocorrem a nível cerebral, várias teorias apoiam o papel dos neurotransmissores (NT) como serotonina, noradrenalina e dopamina na patofisiologia desta doença [46].

Consensualmente pensa-se que a depressão resulte da diminuição dos níveis de serotonina e/ou noradrenalina sendo que o papel da dopamina ainda permanece por esclarecer [47, 48]. Para além dos níveis de neurotransmissores existentes na fenda sináptica, sabe-se também que igualmente importante é a sensibilidade dos recetores a esses neurotransmissores. Pensa-se que as pessoas com depressão possuam recetores que se tornaram hipersensíveis aos neurotransmissores devido à diminuição progressiva destes ao nível da fenda sináptica, ocorrendo também um aumento do número de recetores na membrana da célula neuronal.

Pensa-se que este mecanismo possa estar relacionado tanto o início de uma depressão como com a demora associada ao início de ação dos antidepressivos [46].

A serotonina é assim um NT que representa um papel determinante na doença depressiva. Este NT é sintetizado a partir do aminoácido triptofano e armazena-se em vesículas pré-sinápticas antes de ser libertada na fenda em reposta a um potencial de ação. Após estar na fenda sináptica esta pode interagir tanto com recetores pré como pós-sinápticos.

Apesar dos avanços na pesquisa, não se conhece totalmente o funcionamento dos fármacos antidepressivos. Sabe-se contudo que antidepressivos diferentes possuem em comum a capacidade de aumentar gradualmente a disponibilidade sináptica de um ou mais NT através da sua ação em diversos recetores e enzimas [49].

Os diferentes antidepressivos podem ser classificados segundo a sua estrutura química ou segundo as suas propriedades farmacológicas. Atualmente a classificação adotada assenta no seu perfil farmacológico até porque os antidepressivos de nova geração não compartilham estruturas químicas semelhantes. No que respeita à ação farmacológica, os medicamentos antidepressivos podem produzir um aumento da concentração dos NT através de vários mecanismos que vão desde a inibição do metabolismo, bloqueio da sua recaptação ao nível da fenda sináptica até à atuação em auto recetores pré-sinápticos [50]. No anexo I encontram-se representados os diferentes antidepressivos agrupados segundo os respetivos mecanismos de ação.

### 1.2.1. Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS)

Entre os anos 1960 e 1980 os antidepressivos tricíclicos representavam o maior grupo terapêutico farmacológico para o tratamento da depressão [46]. Apesar disso, estes antidepressivos possuíam pouca especificidade de ligação aos recetores e causavam efeitos adversos diversos, entre eles anticolinérgicos, anti-histaminérgicos e cardiotoxicos [46].

A introdução dos antidepressivos de nova geração ocorreu entre os anos de 1980 e 1990 quando os Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS) ganharam relevância. Dentro destes incluem-se a paroxetina, a fluoxetina, a sertralina e o citalopram, que são nos dias de hoje a classe de AD mais utilizados no tratamento da depressão.

No que toca ao seu mecanismo de ação, estes AD inibem de forma potente e seletiva a recaptção de 5-HT (serotonina) resultando numa potencialização da neurotransmissão serotoninérgica [49]. Embora estas moléculas partilhem o mesmo mecanismo de ação, os ISRS são estruturalmente distintos (estruturas representadas no anexo II) com marcadas diferenças ao nível da sua farmacocinética e farmacodinâmica [49].

O principal mecanismo de ação destas moléculas é então a inibição da recaptção da 5-HT através da ligação ao transportador SERT. Este transportador é o responsável pela recaptção da 5-HT da fenda sináptica para as células pré-sinápticas levando ao término da sua ação

[46]. Os ISRS ao ligarem-se a estes transportadores bloqueiam o acesso dos mesmos à 5-HT aumentando conseqüentemente o seu tempo de permanência na fenda sináptica e levando a uma maior ativação dos recetores pós-sinápticos. Aliado ainda a este mecanismo, existe o facto da superativação dos recetores pós-sinápticos desencadear uma *down-regulation* progressiva do número de recetores que se encontravam previamente elevados resultado do transtorno depressivo. Este conjunto de mecanismos leva então à ação antidepressiva destas moléculas [46].

Como foi referido anteriormente estes antidepressivos diferem, entre outros aspetos, na seletividade da inibição do SERT. Representada na tabela 2 encontra-se a relação entre a dose, o nível plasmático, e a potência de inibição do transportador sendo a sertralina a detentora do maior potencial de inibição de recaptção da 5-HT [49].

Tabela 2 Relação entre a dose, concentração plasmática, potência e nível de recaptção de 5-HT dos diferentes ISRS

ISRS	Dose (mg/dia)	Concentração plasmática	Potência <i>in vitro</i> (IC50)	Inibição do SERT
Citalopram	40	85 ng/mL	1,8	60%
Fluoxetina	20	200 ng/mL	3,8	70%
Paroxetina	20	40 ng/mL	0,29	80%
Sertralina	50	25 ng/mL	0,19	80%

Adaptado de Thomas L. Lemke, D. A. W., Victoria F. Roche, S. William Zito (2008). Foye's principals of medicinal chemistry USA, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

Para além das suas aplicações clássicas na depressão, estes fármacos têm mostrado efetividade no tratamento de desordens bastante distintas. De ressaltar é a sua utilização no tratamento dos sintomas presentes na síndrome pré-menstrual severa sendo considerado nos dias de hoje o tratamento mais eficaz desta condição [51].

O potencial antifúngico destes compostos foi primeiramente descoberto em ambiente clínico quando 3 doentes com síndrome pré-menstrual severa e CVV crónica foram tratadas com sertralina para a síndrome pré-menstrual tendo apresentado ausência de sintomas de candidose [52]. Este estudo tem impulsionado a investigação sobre o potencial antifúngico destas moléculas sendo nesta temática que incide este estudo.

## 2. Objetivo

O presente estudo teve como principal objetivo testar a atividade antifúngica de fármacos antidepressivos em *Candida* spp.

Especificamente pretendeu-se:

- Avaliar a atividade anti-*Candida* de três dos antidepressivos da classe dos ISRS mais prescritos a nível nacional: sertralina, fluoxetina e citalopram;
- Comparar a atividade de um dos fármacos extraído da forma farmacêutica cápsula com a atividade obtida com o seu princípio ativo puro, isolado;
- Apurar o efeito anti-*Candida* da combinação do antidepressivo fluoxetina com o antifúngico clássico, fluconazol;
- Interpretar os resultados da associação de fármacos com base na resistência intrínseca das estirpes ao fluconazol, avaliando o comportamento em estirpes sensíveis e resistentes.

### 3. Material e métodos

#### 3.1. Estirpes de *Candida* spp.

Para a determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI) e Concentração Mínima Letal (CML) foram incluídas vinte estirpes diferentes de *Candida*, nomeadamente: 6 *C. albicans*, 4 *C. glabrata*, 1 *C. guilliermondi*, 1 *C. krusei*, 1 *C. parapsilosis*, 1 *C. sphaerica* e 6 *C. tropicalis*, correspondendo a 1 estirpe de coleção (*C. albicans* ATCC 10231) e 19 isolados clínicos de candidose vulvovaginal.

Na determinação da atividade antifúngica combinada foram utilizadas 12 das estirpes indicadas previamente sendo que 4 são classificadas como sensíveis ao fluconazol e as restantes 8 como estirpes resistentes ao fluconazol ou com perfil intermédio de suscetibilidade.

A lista das diferentes estirpes de *Candida* spp. utilizadas neste estudo encontra-se descrita no anexo III.

#### 3.2. Fármacos testados

Os 3 fármacos testados neste estudo foram o citalopram 10 mg do laboratório Genedec MG com o lote L030142; a sertralina 100 mg da Jaba MG com o lote MC0407A e a fluoxetina 20 mg da Wynn com o lote H001A. Foi também testado o princípio ativo puro do fármaco fluoxetina que foi gentilmente cedido pela LABESFAL, Laboratórios Almiro S.A. do grupo FRESENIUS KABI. Para a determinação da atividade antifúngica combinada foi utilizado o fluconazol F8929 100 mg da Sigma-Aldrich.

### 3.3. Reagentes

O meio Sabouraud-Dextrose Agar (SDA) foi usado como meio sólido para cultura de leveduras e foi adquirido à Biokar Diagnostics (Beauvais, France). O meio de cultura RPMI-1640, utilizado para a preparação dos inóculos de leveduras e como meio de crescimento líquido na realização dos diferentes ensaios, foi fornecido pela Biochrom AG (Germany), assim como o ácido 2-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]-etanosulfônico usado como tampão na preparação do RPMI.

### 3.4. Determinação da CMI e CML

A determinação da CMI foi realizada segundo a norma M27-A3 - *Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica* - publicada pela NCCLS. Nesta, a CMI define-se como a concentração mais baixa de um agente antimicrobiano que impede crescimento visível de um microrganismo no teste de sensibilidade por diluição em ágar ou caldo [53]. Por sua vez a CML corresponde à mais baixa concentração capaz de matar a totalidade das células. Esta CML foi determinada utilizando um procedimento descrito por *Canton et al.* (2003) [54].

#### 3.4.1. Determinação da CMI

Em primeiro lugar procedeu-se à preparação no inóculo como indicado no protocolo M27-A3, ou seja, foram utilizadas culturas de levedura em SDA após 24 horas de crescimento em estufa a 37°C. Posteriormente, as leveduras foram suspensas em água e a densidade óptica foi acertada a 0,5 MacFarland, o que corresponde a aproximadamente  $1-5 \times 10^6$  células por mL de suspensão. A suspensão de leveduras foi homogeneizada e seguidamente prepararam-se duas diluições desta suspensão. A primeira diluição (1:50) realiza-se juntando 10 µL de suspensão de levedura a 490 µL de RPMI. A segunda diluição (1:20) realiza-se adicionando-se 100 µL da diluição anterior a 1900 µL de RPMI.

Numa placa estéril de 96 poços foram então colocados 100 µL da solução do composto a testar e 100 µL da diluição final da estirpe em RPMI, após homogeneização em *vortex*. Cada placa permite testar sete diluições sucessivas e cinco estirpes de *Candida* de uma só vez.

As diluições dos compostos a testar foram feitas utilizando água destilada como solvente. Para a sertralina e fluoxetina prepararam-se soluções-mãe aquosas de 2500 µg/mL (2,5 mg/mL) realizando posteriormente diluições sucessivas até à concentração de 4,9 µg/mL. No teste da fluoxetina em princípio ativo puro foram utilizadas as mesmas concentrações que haviam sido utilizadas para o fármaco comercial.

Para o citalopram preparou-se uma solução-mãe aquosa de 4000 µg/mL (4 mg/mL) realizando-se a partir desta, diluições sucessivas até a concentração de 62,5 µg/mL.

Todas as soluções anteriores foram preparadas numa concentração duas vezes superior à concentração a testar visto no poço da microplaca ocorrer uma diluição de 1:2.

Tabela 3 Gama de concentrações testadas relativas aos diferentes fármacos

Composto	Gama de concentrações preparadas (µg/mL)	Gama de concentrações correspondentes na placa (µg/mL)
Sertralina	2500-4,9	1250-2,45
Fluoxetina comercial	2500-4,9	1250-2,45
Fluoxetina PA puro	2500-4,9	1250-2,45
Citalopram	4000-62,5	2000-31,25

Cada ensaio foi realizado sempre em duplicado para cada diluição do composto, existindo 2 poços para cada diluição.

Na microplaca, representada esquematicamente no anexo IV, foram incluídos também dois controlos: o controlo positivo (controlo de crescimento de levedura) e o controlo negativo (controlo da esterilidade do meio). O primeiro é preparado juntando, nos poços da última linha da microplaca, 100 µL de água desmineralizada com 100 µL da suspensão final de levedura em RPMI. O segundo é realizado colocando 100 µL do composto a testar com 100 µL de RPMI, nas últimas duas colunas da microplaca. O controlo negativo não deve apresentar qualquer tipo de crescimento no fim do ensaio.

Depois de assim preparada, a microplaca foi colocada a incubar em estufa a 37°C durante 48 horas.

Durante estas 48 horas foram feitas duas leituras visuais de crescimento, uma passadas 24 horas e outra passadas 48 horas avaliando o efeito do tempo no crescimento das leveduras. Para fins de estabelecimento da CMI, o valor a considerar corresponde ao obtido na leitura passadas 48 horas.

### 3.4.2. Determinação da CML

Para a determinação da CML foram plaqueados 100 µL da suspensão presente em cada poço onde não se verificou crescimento visível. Para tal, utilizaram-se placas de SDA. Após a inoculação, estas placas foram incubadas na estufa a 37°C durante 24 horas.

Após estas 24 horas o crescimento em placa foi avaliado. Nas placas onde não ocorreu crescimento adota-se a CMI previamente determinado, como CML.

As placas em que ocorreu crescimento demonstram que a CMI que havia sido determinada corresponde a uma concentração fungistática.

### 3.5. Determinação da atividade antifúngica combinada

Neste trabalho foi utilizada uma das técnicas recomendadas para a determinação da atividade antifúngica combinada, o *checkerboard* [55]. Para a preparação do inóculo, este protocolo segue os passos utilizados na norma M27-A3. Assim foram também utilizadas culturas de levedura em SDA após 24 horas de crescimento em estufa a 37°C, e a partir destas foram preparadas suspensões de cada uma das estirpes na concentração de 0,5 MacFarland. Esta suspensão foi posteriormente diluída a 1:1000 em RPMI obtendo-se um número final de  $1-5 \times 10^3$  UFC/mL. Neste ensaio cada microplaca permite testar apenas uma estirpe de cada vez. A realização deste protocolo permite avaliar a sensibilidade das espécies de *Candida* spp. a uma combinação de dois fármacos. Assim sendo, durante a execução do procedimento são preparadas diluições sucessivas de duas substâncias em concentrações 4 vezes superiores à concentração final a testar, já que no poço da microplaca estas vão sofrer um efeito de diluição ao juntar 50 µL da solução a um volume final de 200 µL. Neste caso específico, as soluções de fluconazol foram preparadas numa gama de concentrações de 512 µg/mL até 0,50 µg/mL e a fluoxetina PA foi preparada numa gama que variou entre 1250 µg/mL até 4,9 µg/mL. A gama de concentrações testadas encontra-se representada na tabela 4.

Tabela 4 Gama de concentrações testadas no *checkerboard*

Composto	Gama de concentrações preparadas (µg/mL)	Gama de concentrações correspondentes na placa (µg/mL)
Fluconazol	512-0,50	128-0,12
Fluoxetina PA puro	1250-4,9	312,3-1,23

Após a preparação da estirpe e das soluções a testar, foi preparada a microplaca. Para tal, em cada poço de uma coluna foi colocada uma alíquota de 50 µL da solução de fluconazol, cada coluna correspondendo a uma das concentrações do composto a testar e diminuindo gradualmente da coluna 1 à coluna 11. Por outro lado em cada poço pertencente a uma linha foi colocada uma alíquota de 50 µL da solução de fluoxetina, correspondendo cada linha a uma das concentrações testadas e ocorrendo uma redução da linha A à G. No anexo V encontra-se uma representação esquemática da microplaca utilizada no ensaio de *checkerboard*.

A última coluna (12) não possuindo solução de fluconazol (o volume de 200 µl é perfeito com água destilada) apresenta apenas concentrações decrescentes de fluoxetina ao longo da coluna, permitindo averiguar a CMI para a fluoxetina nesse ensaio. Por sua vez a última linha (H), sendo que não possui solução de fluoxetina, exibe concentrações decrescentes de

fluconazol ao longo da mesma permitindo determinar a CMI para o fluconazol nesse ensaio. O poço do canto inferior direito não possui nem fluoxetina nem fluconazol funcionando assim como controlo positivo (controlo de crescimento da levedura) já que contem apenas suspensão de estirpe e água destilada.

Por fim, todos os 96 poços foram cheios colocando em cada poço 100 µL da suspensão de estirpe a testar. Paralelamente foi ainda realizado controlo de esterilidade do meio de cultura.

As placas foram então colocadas na estufa a 37°C durante 48 horas, sendo efetuadas avaliações visuais de crescimento às 24 e 48 horas, mediante observação da presença de turvação/precipitado correspondente a crescimento da levedura. As leituras de crescimento definidas para a determinação da sensibilidade combinada são as correspondentes às 48 horas.

Para a avaliação da relação existente entre os dois fármacos, o índice fracional de concentração inibitória (IFCI) foi calculado com base nas concentrações mínimas inibitórias obtidas [55]. Para tal utilizou-se a seguinte fórmula:

$$IFCI = \frac{CMI \text{ do fármaco 1 em combinação}}{CMI \text{ do fármaco 1 isolado}} + \frac{CMI \text{ do fármaco 2 em combinação}}{CMI \text{ do fármaco 2 isolado}} \quad (1)$$

Com base no resultado obtido para o IFCI, o efeito da adição dos dois compostos foi classificado no que diz respeito à sua capacidade de inibição do crescimento da levedura em sinérgico, antagónico ou aditivo. Na tabela 5 estão representados os valores de IFCI e a interpretação correspondente.

Tabela 5 Correspondência entre o IFCI e a relação entre as substâncias

Valor de IFCI	Relação entre as substâncias testadas
≤0,5	Sinergismo
>0,5 mas <4	Adição
≥4	Antagonismo

## 4. Resultados obtidos

### 4.1. Determinação do CMI e CML

Seguidamente encontram-se representados sob a forma de tabelas os resultados obtidos nas várias etapas deste estudo.

Tabela 6 CMI e CML obtidos para sertralina, fluoxetina e citalopram comerciais

Leveduras		Sertralina		Fluoxetina		Citalopram	
Espécie	Código	CMI µg/mL	CML µg/mL	CMI µg/mL	CML µg/mL	CMI µg/mL	CML µg/mL
<i>C. albicans</i> ATCC 102	MP6	78	78	156	156	2000	2000
<i>C. albicans</i>	MP14	78	78	156	156	2000	2000
<i>C. albicans</i>	MP25	39	78	156	156	2000	2000
<i>C. albicans</i>	MP26	39	78	156	156	2000	2000
<i>C. albicans</i>	AP25A	78	78	312,3	312,3	2000	2000
<i>C. albicans</i>	AP26B	78	78	312,3	312,3	2000	2000
<i>C. glabrata</i>	MP7	19	39	39	78	2000	>2000
<i>C. glabrata</i>	MP8	39	78	39	78	2000	>2000
<i>C. glabrata</i>	MP28	39	39	39	78	2000	>2000
<i>C. glabrata</i>	MP29	39	39	39	78	2000	>2000
<i>C. guilliermondi</i>	MP1	19	39	39	78	1000	1000
<i>C. krusei</i>	MP16	39	39	39	78	1000	2000
<i>C. parapsilosis</i>	MP12	78	78	312,3	312,3	2000	>2000
<i>C. sphaerica</i>	AP35B	4,9	4,9	9,8	9,8	250	500
<i>C. tropicalis</i>	MP4	39	39	156	312,3	1000	2000
<i>C. tropicalis</i>	MP5	39	39	312,3	312,3	1000	2000
<i>C. tropicalis</i>	MP37	39	39	312,3	312,3	1000	2000
<i>C. tropicalis</i>	MP38	39	39	312,3	312,3	1000	2000
<i>C. tropicalis</i>	MP39	39	39	156	312,3	1000	2000
<i>C. tropicalis</i>	MP36	39	39	312,3	312,3	1000	2000

Tabela 7 Comparação das CMI e CML obtidas por espécies

Levedura	Sertralina		Fluoxetina		Citalopram	
	CMI µg/mL	CML µg/mL	CMI µg/mL	CML µg/mL	CMI µg/mL	CML µg/mL
<i>C. albicans</i>	39-78	78	156-312,3	156-312,4	2000	2000
<i>C. glabrata</i>	19-39	39-78	39	78	2000	>2000
<i>C. guilliermondi</i>	19	39	39	78	1000	1000
<i>C. krusei</i>	39	39	39	78	1000	2000
<i>C. parapsilosis</i>	78	78	312,3	312,3	2000	>2000
<i>C. sphaerica</i>	4,9	4,9	9,8	9,8	250	500
<i>C. tropicalis</i>	39	39	156-312,3	312,3	1000	2000

Tabela 8 Comparação dos CMI e CML obtidos para a fluoxetina comercial e fluoxetina PA

Leveduras		Fluoxetina Comercial		Fluoxetina PA	
Espécie	Código	CMI µg/mL	CML µg/mL	CMI µg/mL	CML µg/mL
<i>C. albicans</i> ATCC 102	MP6	156	156	156	156
<i>C. albicans</i>	MP14	156	156	156	156
<i>C. albicans</i>	MP25	156	156	156	156
<i>C. albicans</i>	MP26	156	156	156	156
<i>C. albicans</i>	AP25A	312,3	312,3	312	312
<i>C. albicans</i>	AP26B	312,3	312,3	312	312
<i>C. glabrata</i>	MP7	39	78	19	39
<i>C. glabrata</i>	MP8	39	78	19	39
<i>C. glabrata</i>	MP28	39	78	19	39
<i>C. glabrata</i>	MP29	39	78	19	39
<i>C. guilliermondi</i>	MP1	39	78	39	78
<i>C. krusei</i>	MP16	39	78	39	78
<i>C. parapsilosis</i>	MP12	312,3	312,3	156	156
<i>C. sphaerica</i>	AP35B	9,8	9,8	9,8	9,8
<i>C. tropicalis</i>	MP4	156	312,3	156	312,3
<i>C. tropicalis</i>	MP5	312,3	312,3	156	156
<i>C. tropicalis</i>	MP37	312,3	312,3	156	156
<i>C. tropicalis</i>	MP38	312,3	312,3	156	312,3
<i>C. tropicalis</i>	MP39	156	312,3	156	312,3
<i>C. tropicalis</i>	MP36	312,3	312,3	312,3	312,3

## 4.2. Determinação da atividade antifúngica combinada

Tabela 9 Classificação da estirpe com base na sua suscetibilidade ao fluconazol

Espécie	Código	CMI do Fluconazol µg/mL	Classificação da estirpe
<i>C. albicans</i>	MP24	0,5	Sensível
<i>C. albicans</i> ATCC 102	MP6	1	Sensível
<i>C. glabrata</i>	MP7	4	Sensível
<i>C. tropicalis</i>	MP5	8	Sensível
<i>C. glabrata</i>	MP8	16	Intermédia
<i>C. glabrata</i>	MP28	16	Intermédia
<i>C. tropicalis</i>	MP37	32	Intermédia
<i>C. glabrata</i>	MP31	32	Intermédia
<i>C. albicans</i>	MP25	>64	Resistente
<i>C. parapsilosis</i>	MP9	>64	Resistente
<i>C. krusei</i>	MP17	128	Resistente
<i>C. krusei</i>	MP16	128	Resistente

Tabela 10 Ação combinada fluoxetina/fluconazol para as estirpes resistentes

		Fluconazol (µg/mL)									
		64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,12
Fluoxetina (µg/mL)	312,3										
	156								MP25	MP25	MP25
	78										
	39					MP16	MP9	MP9	MP9	MP9	MP9
	19		MP17 MP25	MP17 MP25	MP17 MP25	MP17 MP25	MP17 MP25	MP17 MP25	MP17	MP17	MP17
	9,8	MP17 MP16	MP16 MP9	MP16 MP9	MP16 MP9	MP9					

Os efeitos sinérgico e aditivo encontram-se representados pelas cores verde e amarela, respetivamente.

Tabela 11 Ação combinada fluoxetina/fluconazol para as estirpes com sensibilidade intermédia

		Fluconazol (µg/mL)							
		16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,12
Fluoxetina (µg/mL)	312,3							MP37	MP37
	156				MP28 MP37	MP28 MP37	MP28	MP28	MP28
	78								MP31
	39		MP31	MP8 MP31	MP8 MP31	MP8 MP31	MP8 MP31	MP8 MP31	MP8
	19				MP37				
	9,8								
	4,9	MP31	MP8 MP28	MP28					

Os efeitos sinérgico e aditivo encontram-se representados pelas cores verde e amarela, respetivamente.

Tabela 12 Ação combinada fluoxetina/fluconazol para as estirpes sensíveis

		Fluconazol (µg/mL)						
		4	2	1	0,5	0,25	0,12	
Fluoxetina (µg/mL)	312,3							
	156					MP6	MP5	
	78	MP6			MP5	MP5	MP24	
	39	MP6		MP24				
	19	MP6		MP24				
	9,8		MP6	MP24				
	4,9		MP7	MP24 MP6 MP5				
	2,45	MP7		MP24 MP6				
	1,23	MP7		MP24 MP6				

Os efeitos sinérgico, aditivo e antagónico encontram-se representados pelas cores verde, amarela e vermelha, respetivamente.

## 5. Discussão de resultados

### 5.1. CMI e CML

Dos 3 compostos estudados, sertralina, fluoxetina e citalopram, é notório que a sertralina é o composto que exibe maior atividade antifúngica já que apresenta valores de CMI e CML inferiores aos dos restantes. A fluoxetina apresenta-se em segundo lugar no que toca à atividade antifúngica seguindo-se o citalopram, que apresenta uma atividade manifestamente inferior, variando as suas CMI entre 1000 e 2000 µg/mL na grande maioria das estirpes. Um fator importante é que todos os 3 compostos possuem uma atividade fungicida ou fungistática dependendo das concentrações testadas. Para a maioria das estirpes o valor de concentração correspondente à CML é coincidente com a CMI verificando-se um claro efeito fungicida. No entanto, nos casos em que os valores não são coincidentes, são correspondentes a concentrações muito próximas e até mesmo correspondentes a diluições sucessivas do fármaco.

À semelhança do que acontece com a fluoxetina comercial utilizada sob a forma de cápsula (onde foi recolhido o seu conteúdo para preparação das soluções) também o princípio ativo isolado apresenta atividade antifúngica. Ao analisar os resultados apresentados na tabela 8 nota-se que os valores de CMI e CML se mantêm semelhantes, apresentando inclusive uma diminuição em alguns casos. É possível verificar que as espécies *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e algumas estirpes de *C. tropicalis* se mostram mais sensíveis quando na presença do princípio ativo puro. Esta diferença de suscetibilidade entre o princípio ativo puro e o conteúdo recolhido das cápsulas pode dever-se a uma possível interferência do excipiente presente no conteúdo das cápsulas: amido pré-gelificado [56].

Curiosamente verifica-se que dos três compostos testados, o que tem maior atividade antifúngica é também o que apresenta maior lipofilicidade. Adicionalmente, o grau decrescente de lipofilicidade dos compostos mostra-se coincidente com a capacidade antifúngica dos mesmos ( $\log P$  sertralina = 5,35;  $\log P$  fluoxetina = 4,57 e  $\log P$  do citalopram = 3,39) [57].

Esta relação entre a lipofilicidade e o potencial antifúngico das moléculas vai de encontro a um estudo de *T. J. Young et al.* (2003) no qual se sugere que os ISRS poderão ter um mecanismo de ação suportado por uma toxicidade não específica relacionada com a lipofilicidade das moléculas [57].

Mais hipóteses têm sido propostas para explicar o mecanismo de ação destas moléculas. *Cornelia Lass-Flörl et al.* (2001) defende que o mecanismo de ação está relacionado com a interferência com fatores de virulência da levedura (alongamento das hifas, atividade da fosfolipase extracelular e produção de proteases) [58]. Por sua vez, *Bing Zhai et al.* (2012) atribui o potencial antifúngico à inibição de algum dos processos celulares fundamentais como

a síntese de proteínas essenciais à célula [59]. O esclarecimento do(s) mecanismo(s) de ação destas moléculas necessita de maior elucidação e por conseguinte de mais investigação com esse objetivo. Com base nos resultados obtidos no presente estudo, é possível hipotetizar que o mecanismo envolvido nestas moléculas não corresponda apenas a um único, mas sim a um conjunto de mecanismos atuantes em alvos diferentes, permitindo assim que as moléculas possuam uma atividade tanto fungicida como fungistática dependendo da concentração em que se encontram e da estirpe em causa.

Tais combinações de mecanismos de ação já foram propostas para diferentes moléculas. Os próprios antifúngicos clássicos, como é o caso do fluconazol, englobam um conjunto de mecanismos que o tornam fungistático ou fungicida dependendo da concentração em que se encontra. Concentrações inferiores provocam uma inibição da enzima 14 $\alpha$ -lanosterol desmetilase levando a uma diminuição do ergosterol e por conseguinte, uma alteração da permeabilidade da membrana. Contudo quando este fármaco se encontra em concentrações elevadas ocorre uma acumulação de precursores metilados que são tóxicos para a célula causando a sua morte [60].

Para além dos fármacos clássicos, outros possíveis antifúngicos ainda em investigação mostram também possuir uma combinação mecanística a suportar a sua ação. *Cidália Pina-Vaz et al.* (2001) provou que o ibuprofeno possuía propriedades fungistáticas e fungicidas dependentes da concentração, através de mecanismos que englobavam uma diminuição da capacidade metabólica da célula, assim como lesões ao nível da membrana plasmática, sendo estas as responsáveis pela atividade fungicida para concentrações mais elevadas [61].

Mais autores se têm debruçado sobre a atividade antifúngica de moléculas antidepressivas e, alguns deles, referem a sertralina e fluoxetina nos seus estudos. *Cornelia Lass-Flörl et al.* (2001) testou a atividade antifúngica da sertralina para 7 espécies de *Candida spp.* onde incluiu *C. albicans*, *C. Glabrata* e *C. tropicalis* [58]. Por sua vez, *T. J. Young et al.* (2003) também testou a sertralina e a fluoxetina para a sua atividade contra 4 estirpes pertencentes a 4 espécies de *Candida* onde incluiu a *C. albicans*, a *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* [57].

Em relação ao fármaco sertralina, os valores da CMI obtidos neste estudo diferem significativamente dos estudos já realizados. Para as espécies *C. albicans* e *C. tropicalis* determinaram-se valores de CMI de 39-78  $\mu\text{g/mL}$  e 39  $\mu\text{g/mL}$ , respetivamente, sendo estes superiores aos 7-29  $\mu\text{g/mL}$  e 3-7  $\mu\text{g/mL}$  determinados por ambos os autores.

Contrariamente, para o fármaco fluoxetina, ressalva-se a existência de valores de CMI e CML inferiores variando de 156  $\mu\text{g/mL}$  no presente estudo para 200  $\mu\text{g/mL}$  relativamente à *C. albicans* e *C. parapsilosis*, e de 39  $\mu\text{g/mL}$  para 50  $\mu\text{g/mL}$  relativamente à *C. krusei*.

Apesar das diferenças encontradas nos resultados, um mesmo perfil foi descoberto para a *C. parapsilosis* e *C. albicans* apresentando-se estas como as estirpes mais resistente com valores

de CMI superiores para os diferentes fármacos. Estes resultados encontram-se em concordância com os diferentes estudos realizados.

Relativamente à diferença de perfis encontrada para a sertralina neste estudo comparativamente com os restantes, esta pode resultar do facto de ter sido utilizado o fármaco comercial sob a apresentação de comprimido. O PA, quando sob a forma de comprimido, encontra-se em adição de uma grande quantidade de excipientes que podem ter interferido com a correta determinação da atividade antifúngica. Entre os excipientes presentes nos comprimidos utilizados destaca-se: celulose microcristalina; copovidona; croscarmelose sódica; estearato de magnésio; lactose mono-hidratada e sílica coloidal anidra [62].

Contudo, e apesar das diferenças encontradas para o fármaco e da necessidade de realização de testes utilizando o PA puro, o presente estudo permitiu a determinação da atividade antifúngica para uma grande quantidade de estirpes aumentando para mais do dobro o número das estirpes testadas. Ao incluir também diferentes espécies não-*albicans* permite extrapolar a existência de uma atividade antifúngica para um maior número de espécies.

No que respeita ao citalopram é provável que as concentrações determinadas neste estudo possam diferir das concentrações obtidas se fosse utilizado o PA puro, já que a forma farmacêutica de comprimido utilizado possui excipientes que também podem ter interferido na obtenção da CMI. O comprimido de citalopram utilizado possuía como excipientes o manitol, a celulose microcristalina, sílica coloidal anidra e o estearato de magnésio [63].

O facto de ser ainda desconhecida a concentração destas moléculas no fluido vaginal não nos permite concluir sobre o potencial efeito antifúngico *in vivo*. No entanto e considerando as concentrações plasmáticas de 25 ng/mL, 200 ng/mL e 85 ng/mL para a sertralina, fluoxetina e citalopram respetivamente, verifica-se que estas são bastante superiores às CMI obtidas. Tal facto levar-nos-ia a considerar, tal como foi feito em mais estudos, que o potencial destas moléculas é considerado baixo [57, 59]. Embora esta conclusão tenha sido feita por vários autores, existem dois pontos ainda a focar. Em primeiro lugar, estudos indicam-nos que estas moléculas podem atingir concentrações entre 20-40 vezes maiores em alguns tecidos ou fluidos como acontece, por exemplo, com o líquido cefalorraquidiano [64]. Em segundo lugar, mas não menos importante, é o facto desta diferença que existe entre as concentrações plasmáticas e as CMI se tornar secundária se pensarmos numa aplicação tópica para estes fármacos. Formulações de aplicação tópica vaginal permitiriam incluir concentrações superiores de fármaco exercendo a sua ação em infeções mucocutâneas como a candidose vulvovaginal.

## 5.2. Atividade antifúngica combinada - *Checkerboard*

O estudo do efeito de combinação das moléculas fluoxetina e fluconazol permitiu verificar que o efeito final depende do perfil de suscetibilidade de cada estirpe ao fluconazol. Na realidade, para estirpes resistentes (representadas na tabela 10), é possível verificar que para 3 delas se consegue uma relação sinérgica entre os dois compostos quando se combinam concentrações bastante inferiores à CMI para ambos. Também se verifica que, ao aumentarmos a concentração de um dos compostos (atingindo valores de CMI), mantendo a concentração do segundo composto em valores baixos, perde-se a relação sinérgica entrando já para uma relação de adição. No caso da estirpe MP17 verifica-se, contudo, que esta não chega a entrar numa relação de sinergismo. Uma explicação para tal poderá ser o facto de a CMI da fluoxetina nesta estirpe ser consideravelmente inferior em comparação com as outras (19 µg/mL *versus* 39 µg/mL para a MP16 e MP9 e 156 µg/mL para MP25). Assim sendo, não existe uma gama tão elevada de valores abaixo da CMI para os quais se tenha verificado uma inibição do crescimento, não resultando numa relação de sinergismo aquando o cálculo do IFCI.

Relativamente às estirpes que mostram uma sensibilidade intermédia ao fluconazol (representadas na tabela 11) é possível verificar que para 2 delas se consegue também uma relação de sinergismo entre os dois compostos. Tal facto deve-se principalmente à diminuição das concentrações efetivas de fluoxetina (para valores bastante abaixo da CMI), e menos à diminuição das concentrações efetivas de fluconazol, pois sendo estas estirpes intermedicamente sensíveis possuem naturalmente valores de CMI inferiores. Verifica-se também que, à semelhança das estirpes resistentes, quando subimos as concentrações de um dos compostos para valores perto da sua CMI, a relação de sinergismo passa a uma relação de adição.

No que respeita às estirpes sensíveis (representadas na tabela 12) verifica-se que ocorre apenas uma relação de sinergismo com uma das estirpes (MP5) ocorrendo esta na estirpe que possui o valor mais elevado de CMI para o fluconazol (CMI=8 µg/mL).

Adicionalmente, na estirpe MP6 é possível verificar uma relação antagónica entre a fluoxetina e o fluconazol numa gama de concentrações de 19-78 µg/mL para a fluoxetina e de 4 µg/mL para o fluconazol. Ainda assim, e apesar do valor de IFCI nos remeter para uma relação antagónica, não existe verdadeiramente um antagonismo. Nesta estirpe, sendo o CMI do fluconazol de 1 µg/mL perde-se o interesse numa combinação de concentrações onde o fluconazol esteja presente a 4 µg/mL já que este valor é superior à sua CMI em 4 vezes.

A acrescentar que, para todas as 12 estirpes testadas, a CMI para a fluoxetina diminuiu 2-253 vezes quando esta se encontrava combinada com o fluconazol.

Sabendo então que existe uma relação sinérgica entre os dois compostos levantam-se questões relativas ao mecanismo com que este sinergismo ocorre. Apesar de o mecanismo de

ação da fluoxetina não estar ainda completamente elucidado, o presente estudo mostra que esta atua, possivelmente, de forma multifatorial apresentando atividade fungicida ou fungistática, dependendo tanto da estirpe como da concentração a que se encontra.

O distinto comportamento que a combinação fluoxetina/fluconazol apresenta perante estirpes resistentes *versus* estirpes sensíveis permitiu-nos sugerir a possibilidade desta molécula atuar como inibidora das bombas de efluxo, mecanismo adotado pelas espécies de *Candida* como fator de resistência ao fluconazol. Na realidade, as estirpes resistentes mostram uma diminuição maior nos valores de CMI aquando da junção dos dois compostos, traduzindo-se num maior sinergismo, o que está de acordo com o fato de as estirpes resistentes expressarem um maior número de bombas de efluxo que expulsam o fluconazol do interior da célula. Também o facto de mais autores sugerirem este mecanismo para moléculas com comportamento semelhante à fluoxetina apoiou a nossa hipótese. *Cidália et al.* (2005) apresentou a hipótese de o ibuprofeno atuar como inibidor das bombas de efluxo revertendo a resistência ao fluconazol de estirpes resistentes, embora o mecanismo através do qual este atuava não fosse elucidado podendo dever-se tanto a interações do composto diretamente com a bomba de efluxo ou a alterações da permeabilidade da membrana causadas pela lipofilicidade da molécula [65].

Embora tal mecanismo se mostre atrativo para a molécula de fluoxetina, alguns fatores levaram posteriormente a considerar que outros mecanismos possam estar envolvidos na atuação deste composto, podendo mesmo ser considerado que o sinergismo se deva a um conjunto e não apenas a um isoladamente. Um dos fatores assenta no fato de a fluoxetina ser capaz de reverter a resistência nas duas estirpes de *C. krusei* testadas (MP17 e MP16), consideradas “intrinsecamente resistentes” ao fluconazol por não dependerem das bombas de efluxo para assegurar essa resistência. Também o fato de, possivelmente, um dos mecanismos de ação da fluoxetina depender do condicionamento metabólico da célula sugere que este sinergismo possa ser alcançado através dele. Sabendo que um fator de resistência ao fluconazol traduz-se por um aumento da concentração da enzima-alvo do mesmo, a 14 $\alpha$ -lanosterol desmetilase, se a fluoxetina intervier na expressão/funcionamento dessa mesma enzima, nas estirpes onde se verifica uma maior sobreexpressão da mesma (resistentes) um maior sinergismo será alcançado e assim sucessivamente para estirpes intermediamente resistentes e sensíveis, já que ocorreria uma normalização no número de enzima, para valores capazes de ser inibidos pelo fluconazol em condições de suscetibilidade.

Assim, embora o mecanismo através do qual se alcança o sinergismo entre o fluconazol e a fluoxetina seja desconhecido, estes resultados permitem-nos formular diversas hipóteses que não só elucidem este mecanismo mas também que explicitem o/os mecanismos de ação da fluoxetina quando esta se encontra isolada já que um deles possivelmente tem como alvo uma das resistências adotadas pela célula, dado os resultados obtidos nos ensaios de *checkerboard*.

## 6. Conclusão e perspectivas futuras

Do presente estudo foram retiradas informações de interesse no que respeita à atividade antifúngica de moléculas antidepressivas. As três moléculas de ISRS testadas mostraram-se ativas contra as espécies de *Candida* estudadas apresentando-se a sertralina como a mais eficaz devido aos seus baixos valores de CMI e CML. A fluoxetina também apresentou uma boa atividade antifúngica sendo a do citalopram consideravelmente inferior.

Para os três compostos testados a maior parte dos valores de CMI correspondeu aos de CML para as diferentes estirpes. Ainda assim, para algumas estirpes o valor de CML apresentou-se numa concentração acima do CMI, classificando a atividade destas moléculas como fungistática ou fungicida dependendo da concentração.

A comparação com os resultados obtidos na literatura mostrou-se coincidente para a fluoxetina para as espécies testadas. Para a sertralina tal não aconteceu estando a justificação presente, possivelmente, no fato de terem sido usados comprimidos de sertralina por falta do princípio ativo puro podendo os excipientes presentes influenciar os resultados. Apesar destas limitações, a inclusão de um número superior de estirpes pertencentes a diferentes espécies permitiu alargar a atividade já conhecida destes compostos para mais espécies não-*albicans*.

Todos os compostos testados ao apresentarem uma atividade fungicida/fungistática dependendo da concentração levaram-nos a teorizar que esta atividade assente num conjunto de mecanismos multifatoriais. A relação sinérgica da fluoxetina quando combinada com o fluconazol, predominante em estirpes consideradas resistentes ao mesmo, contribuiu para esta proposta. O facto de a relação sinérgica se acentuar perante estirpes resistentes, suporta a hipótese de um dos mecanismos de atuação da fluoxetina ser numa das resistências adotadas pela célula.

Os resultados obtidos nestes estudos permitem-nos considerar uma futura utilização de moléculas como a fluoxetina em formulações tópicas para o tratamento da candidose vulvovaginal considerando também uma possível combinação com os fármacos da classe dos azóis, nomeadamente o fluconazol, já que a combinação se mostrou sinérgica.

O número crescente de resistências que tem surgido aos azóis justifica a necessidade e a pertinência de estudos, que como este, pretendem contribuir para o aumento do arsenal terapêutico antifúngico.

Será próximo passo nesta linha de investigação elucidar os mecanismos de ação que estão por de trás da atividade da fluoxetina quer sozinha, quer da atividade sinérgica com o fluconazol, permitindo assim corroborar ou rejeitar os mecanismos teóricos que foram propostos ao longo deste estudo. Em relação à atividade da fluoxetina como composto isolado espera-se esclarecer se os mecanismos de atuação passam por uma alteração da viabilidade metabólica da célula ou mesmo por uma lesão irreversível da mesma em determinadas concentrações.

Por último, para a análise da atividade sinérgica da fluoxetina com o fluconazol, pretende-se primeiramente avaliar a sua ação nas bombas de efluxo presentes em estirpes resistentes e caso esta ação não se apresente como a principal causadora da relação entre as moléculas, mais possibilidades poderão ser exploradas nomeadamente numa abordagem a nível molecular.

## 7. Bibliografia

1. Sardi J.C., Scorzoni L., et al. (2013) *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol*; 62: 10-24.
2. Shao L.C., Sheng C.Q. & Zhang W.N. (2007) Recent advances in the study of antifungal lead compounds with new chemical scaffolds. *Yao Xue Xue Bao*; 42: 1129-1136.
3. Vecchiarelli A., Pericolini E., et al. (2012) New approaches in the development of a vaccine for mucosal candidiasis: progress and challenges. *Front Microbiol*; 3: 294.
4. De Luca C., Guglielminetti M. et al. (2012). Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiol*; 35(4): 459-468.
5. Ehrstrom S., Kornfeld D., Rylander E. Perceived stress in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. (2007) *J. Psychosom. Obstet. Gynecol*; 28: 169-76.
6. Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., Boyken L., Tendolkar S., Kroeger J. & Diekema D. J. (2009) Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location in the United States in 2001 to 2007. *J Clin Microbiol*; 47: 3185-3190.
7. Goldacre M.J., Watt B., Loudon N. et al. (1979) Vaginal microbial flora in normal young women. *Br. Med. J.*; 1: 1450-53.
8. Beigi R.H., Meyne L.A., Moore D.M. et al. (2004) Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study. *Obstet. Gynecol*; 104: 926-30.
9. Diba K., Namaki A., et al. (2012). Rapid identification of drug resistant *Candida* species causing recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol J.*; 53(3): 193-198.
10. Sobel J.D. (2007) Vulvovaginal candidosis. *Lancet*; 369: 1961-71.
11. Holanda A., Fernandes, A., Bezerra C., Ferreira M., Holanda M., Holanda J. (2007) Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. *Rev Bras Ginecol Obstet*; 29(1):3-9
12. Fisher, G. (2011) Chronic vulvovaginal candidiasis: What we know and what we have yet to learn. *Journal of Dermatology*; 10: 1111
13. Fidel, P.L. (2007) History and update on host defence against vaginal candidiasis. *Am. J. Reprod. Immunol*; 57: 2-12.
14. Rosa I., Rumel D. (2004) Fatores associados à candidíase vulvovaginal: estudo exploratório. *Rev Bras Ginecol Obstet*; 26(1):65-70.
15. Dennerstein G. (1998) Pathogenesis and treatment of genital candidiasis. *Aust Fam Physician*; 27(5):363-9.
16. Leon E.M., Jacober S.J., Sobel J.D., Foxman B. (2002) Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis*; 2:1.
17. Sobel J.D. (1990) Vaginal infections in adult women. *Med Clin North Am*; 74(6):1573-602.

18. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., Leaman D., Nyirjesy P., Weitz M.V., et al. (2005). Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*; 190(3):644-53.
19. Tamura N.K., Negri M.F., Bonassoli L.A. & Svidzinski T.I. (2007) Virulence factors for *Candida spp.* recovered from intravascular catheters and hospital workers hands. *Rev Soc Bras Med Trop*; 40, 91-93 (in Portuguese).
20. Li X., Yan Z. & Xu J. (2003) Quantitative variation of biofilms among strains in natural populations of *Candida albicans*. *Microbiology*; 149, 353-362.
21. Silva S., Henriques M., Martins A., Oliveira R., Williams D. & Azeredo J. (2009) Biofilms of non-*Candida albicans* *Candida* species: quantification, structure and matrix composition. *Med Mycol*; 47, 681-689.
22. Ingham C.J., Boonstra S., Levels S., De Lange M., Meis J.F. & Schneeberger P.M. (2012) Rapid susceptibility testing and microcolony analysis of *Candida spp.* cultured and imaged on porous aluminum oxide. *PLoS ONE* 7, e33818.
23. Stehr F., Felk A., Gácsér A., Kretschmar M., Mahnss B., Neuber K., Hube B. & Schafer W. (2004) Expression analysis of the *Candida albicans* lipase gene family during experimental infections and in patient samples. *FEMS Yeast Res* 4; 401-408.
24. Gácsér A., Trofa D., Schafer W. & Nosanchuk J.D. (2007) Targeted gene deletion in *Candida parapsilosis* demonstrates the role of secreted lipase in virulence. *J Clin Invest*; 117, 3049-3058.
25. Manns J.M., Mosser D.M. & Buckley H.R. (1994) Production of a hemolytic factor by *Candida albicans*. *Infect Immun*; 62, 5154-5156.
26. Vaughn V.J. & Weinberg E.D. (1978) *Candida albicans* dimorphism and virulence: role of copper. *Mycopathologia*; 64, 39-42.
27. Jayatilake J.A., Samaranayake Y.H., Cheung L.K. & Samaranayake L.P. (2006) Quantitative evaluation of tissue invasion by wild type, hyphal and SAP mutants of *Candida albicans*, and non-*albicans* *Candida* species in reconstituted human oral epithelium. *J Oral Pathol Med*; 35, 484-491.
28. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. (2008) *Medical Microbiology*. 6<sup>th</sup> edition. Elsevier - Health Sciences Division.
29. Villar-Vidal M., Marcos-Arias C., Eraso E. & Quindo's G. (2011) Variation in biofilm formation among blood and oral isolates of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 29, 660-665.
30. Davey M.E. & O'toole G.A. (2000) Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev*; 64, 847-867
31. Kojic E.M. & Darouiche R.O. (2004) *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev*; 17, 255-267.

32. Ghannoum M., Rice L., (1999) Antifungal agents: mode of action, mechanism of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clinical microbiology reviews*; 12(4): 501-517.
33. Odds F.C., Bernarets R. (1994) CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol*; 1923-1929.
34. Marchetti O., Bille J., et al. (2004) Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular Trends, 1991-2000. *Clinical Infectious Diseases*; 38(3): 311-320.
35. White T.C., Marr K.A. & Bowden R.A. (1998) Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev*; 11: 382-402.
36. Prontuário Terapêutico. Disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>. Consultado a 02 de junho de 2013.
37. White T.C., Holleman S., et al. (2002) Resistance mechanisms in clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*; 46(6): 1704-1713.
38. Pinto E., Pina-Vaz C., et al. (2006) Antifungal activity of the essential oil of *Thymus pulegioides* on *Candida*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *Journal of Medical Microbiology*; 55 (10): 1367-1373.
39. Palmeira-De-Oliveira A., Salgueiro L., Palmeira-De-Oliveira R., Martinez-De-Oliveira J., Pina-Vaz C., Queiroz J.A., Rodrigues A.G. (2009) Anti-*Candida* Activity of Essential Oils. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*; 11:1292-1305.
40. Palmeira-de-Oliveira R., Antunes-Viegas D., Amaral M.H., Palmeira-de-Oliveira A., Salgueiro L., Cavaleiro C., Breitenfeld L., Martinez-de-Oliveira J. (2011) Formulações com óleos essenciais: desenvolvimento de um lápis medicamentoso de *Helichrysum italicum*. *Revista de Fitoterapia*; 1:57-72.
41. Palmeira-de-Oliveira A., Silva B.M., Palmeira-de-Oliveira R., Martinez-de-Oliveira J., Salgueiro L. (2013) Are plant extracts a potential therapeutic approach for genital infections? *Current Medicinal Chemistry*.
42. William R., Martin C. (2009) Antifungal activity of nontraditional antifungal agents. *Current fungal infection reports*; 3: 86-95.
43. Cantón E., Penám J., Viudes A., Quindós G., Gobernado M. (2003) Minimum fungicidal concentrations of amphotericin B for bloodstream *Candida* species. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*; 45, 203-206.
44. Paykel E.S. *Handbook of Affective Disorders*. (1992) 2nd ed. New York: The Guilford Press.
45. Stahl S.M. *Psychopharmacology of Antidepressants*. (1997) London: Martin Dunitz.
46. Thomas L. Lemke, D.A.W., Victoria F. Roche, S. William Zito (2008). *Foye's principals of medicinal chemistry USA*, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

47. Schildkraut J.J., Klerman G.L., Hammond R. et. Al. (1965) Excretion of 3-methoxy-mandelic acid in depressed patients treated with antidepressant drugs. *J psychiatr Res*; 2: 257-266
48. Van Praag H.K. & Korf J. (1971) Endogenous depression with and without disturbance of 5-HT metabolism: a biochemical classification? *Psy-chopharmacology*; 19: 148-152.
49. Moreno R.A., Moreno D.H., et al. (1999) Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*; 21: 24-40.
50. Kessel J.B., Simpson G.M. Tricyclic and Tetracyclic Drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. (1995). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins; p. 2096-112
51. Dimmock P.W., Wyatt K.M., Jones P.W., O'Brien P.M. (2000) Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet*; 356:1131-6.
52. Lass-Flörl C., Dierich M.P., Fuchs D., Semenitz E. & Ledochowski M. (2001) Antifungal activity against *Candida* species of the selective serotonin reuptake inhibitor, sertraline. *Clinical Infectious Diseases*; 33, E135-6.
53. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1995) Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast: Tentative Standard M27-A. NCCLS, Villanova, PA, USA.
54. Cantón E., Penám J., Viudes A., Quindós G., Gobernado M. (2003) Minimum fungicidal concentrations of amphotericin B for bloodstream *Candida* species. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*; 45, 203-206.
55. Ernest E.J. and Rogers P.D. *Methods in Molecular Medicine*, Vol. 118. Antifungal Agents: Methods and Protocols. Humana Press Inc., Totowa, NJ.
56. Resumo das Características do Medicamento. Fluoxetina Wynn 20mg Cápsulas. Aprovado em 26-11-2010. INFARMED
57. Young T.J., Oliver G.P., et al. (2003) Antifungal activity of selective serotonin reuptake inhibitors attributed to non-specific cytotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 51(4): 1045-1047.
58. Lass-Flörl C., Ledochowski M., et al. (2003) Interaction of sertraline with *Candida* species selectively attenuates fungal virulence in vitro. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*; 35: 11-15.
59. Zhai B., Wu C., Wang L., Sachs M., Lin X. (2012) The antidepressant sertraline provides a promising therapeutic option for neurotropic cryptococcal infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 56, 3758-3766.
60. Carrillo-Muñoz A.J., Giusiano G., Ezkurra P.A., and Quindós G. (2006) Antifungal agents: Mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioterap*; 19 (Nº 2): 130-139.
61. Pina-Vaz C., Sansonetty F., Martinez-de-Oliveira J., Fonseca A., Mardh P. (2000) Antifungal Activity of Ibuprofen alone and in combination with fluconazol against *Candida* species. *Journal of medical biology*; 49: 831-840.

62. Resumo das Características do Medicamento. Sertralina Jaba 50mg Comprimidos revestidos por película. Aprovado em 01-03-2011. INFARMED
63. Resumo das Características do Medicamento. Citalopram Genedec 10mg Comprimidos revestidos por película. Aprovado em 31-01-2012. INFARMED
64. Tremaine L.M., Welch W.M., Ronfeld R.A. (1989) Metabolism and disposition of the 5 hydroxytryptamine uptake blocker sertraline in the rat and dog. *Drug Metab. Dispos*; 17:542-550.
65. Pina-Vaz C., Rodrigues A., Costa-de-Oliveira S., Ricardo E., Mardh P. (2005) Potent synergic effect between ibuprofen and azoles on *Candida* resulting from blockade of efflux pumps as determined by FUN-1 staining and flow cytometry. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 56: 678-685.

# Capítulo II - Relatório de Estágio no Centro Hospitalar da Cova da Beira - Vertente Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

O meu estágio em Farmácia Hospitalar, parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pêro da Covilhã, pertencente ao Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) e teve a duração de 7 semanas, desde 4 de fevereiro até 22 de março. Durante este período contactei com todas as atividades realizadas ao nível da farmácia hospitalar passando por áreas diversas como logística, armazenamento, distribuição de medicamentos em todos os seus setores, farmácia clínica, farmacovigilância e ensaios clínicos.

A farmácia hospitalar define-se como um conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares (ou serviços a eles ligados), com o objetivo de colaborar nas funções de assistência e promover a ação de investigação científica e de ensino, sendo estas atividades exercidas através de Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) [1].

Os serviços farmacêuticos assumem nos dias de hoje um papel fundamental no funcionamento de um hospital, tendo como principal objetivo a correta medicação dos doentes visando aspetos que vão desde a segurança até à individualização apropriada da terapêutica.

Na equipa multidisciplinar do hospital são os farmacêuticos hospitalares que contribuem para uma aquisição racional de medicamentos, que preparam a medicação com rigor e segurança, que distribuem os medicamentos de forma eficaz e que geram informação que muitas vezes não se encontra acessível aos restantes profissionais de saúde.

Ao longo deste relatório serão descritos os conhecimentos teóricos e práticos que reuni durante o meu período de estágio, incidindo separadamente nas diversas áreas do serviço. Todo o funcionamento dos SFH é regido pelo Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospital da Ordem dos Farmacêuticos [2], e pelo Manual da Farmácia Hospitalar do INFARMED [3], que serviram como orientação na realização deste relatório.

## 2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

Todas as intervenções que permitem aumentar a eficácia ou reduzir o desperdício na cadeia de abastecimento de um hospital devem ser consideradas objetivos principais de um setor de saúde. A logística no setor farmacêutico é a área que planeia, implementa e controla o fluxo e armazenamento de medicamentos de forma eficiente e económica, bem como as

informações a eles relativas, com o objetivo de responder às necessidades dos doentes. O setor de logística e aprovisionamento do CHCB abrange áreas distintas que vão desde a seleção, aquisição e receção de fármacos até ao seu armazenamento e distribuição.

## 2.1. Seleção de medicamentos

Uma seleção racional de medicamentos perante um vasto mercado de ofertas torna-se parte essencial do funcionamento, não só dos SFH, mas como do próprio hospital, dispondo assim de medicação efetiva que seja também favorável a nível económico. Para realizar a seleção de medicamentos, o farmacêutico hospitalar tem por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e, neste caso em concreto, o Guia Farmacoterapêutico do CHCB. Este guia terapêutico foi previamente construído pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do hospital e consiste numa lista de fármacos ou outros produtos farmacêuticos que se encontram disponíveis para prescrição e uso no CHCB. Este guia encontra-se disponível para consulta de forma permanente na intranet do CHCB e é editado sob forma de manual de bolso numa periodicidade trianual.

Existe, contudo, a possibilidade de ser solicitado um medicamento que não conste no Guia Terapêutico. Quando tal acontece deve ser feito um pedido à CFT para posterior introdução do medicamento no guia. Para isso procede-se ao preenchimento de um impresso próprio e deve ainda ser suportada a escolha de tal medicamento em detrimento das opções já disponíveis.

## 2.2. Sistemas de aquisição

O processo de aquisição de medicamentos inicia-se com o passo descrito anteriormente, a seleção. Feita esta seleção há que analisar os consumos mensais anteriores dos medicamentos em questão para decidir quais as quantidades a adquirir. Embora o sistema informático forneça uma sugestão de aquisição feita com base em processos matemáticos, essa sugestão é sempre cuidadosamente avaliada e adaptada.

Para além dos consumos anteriores, existem outros fatores a considerar na escolha das quantidades a aprovisionar. Estes incluem a classificação ABC do artigo, as condicionantes de fornecedores (no caso de estabelecerem quantidades mínimas para a não cobrança de portes) e as instruções do Conselho de Administração e do Aprovisionamento.

Quanto aos tipos de aquisição possíveis de realizar, existem 5 tipos principais sendo eles: concurso público centralizado através do catálogo telemático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS); concurso público limitado (da instituição); negociação direta com laboratórios (por artigo, ou em “pacote”); consultas diretas e, por fim, através de compras urgentes a fornecedores locais (farmácias).

Seguidamente à análise de todas as alternativas e posterior decisão, cabe ao farmacêutico efetuar o pedido de encomenda (por via informática) ao Serviço de Aprovisionamento que

emite a respetiva nota de encomenda. Após o conhecimento do Conselho Administrativo esta nota está pronta para ser enviada aos fornecedores, fechando assim o passo da aquisição.

### 2.3.Receção e Conferência dos produtos

Destinado à receção de encomendas, existe um espaço próprio com acesso ao exterior onde são descarregados os diferentes produtos que chegam à farmácia hospitalar. A sua receção é feita por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) que se responsabiliza por conferir, de uma forma tanto quantitativa como qualitativa, o material rececionado. No ato da receção das encomendas está também presente um representante do Serviço de Aprovisionamento. Após efetuada a receção e feita a conferência dos códigos, quantidades, lotes e validades de cada um dos produtos, estes são reencaminhados para posterior armazenamento.

## 3. Armazenamento

O bom armazenamento de medicamentos nos SFH é a base de um sistema de dispensa bem estruturado e de qualidade. Como tal, todos os produtos farmacêuticos existentes em armazém devem possuir as condições de armazenamento ideais, quer em termos de luz, temperatura e humidade, quer ao nível das condições de segurança.

### 3.1.Constituição e organização do armazém

No CHCB os produtos farmacêuticos encontram-se distribuídos pelos vários armazéns existentes no serviço, armazéns estes que serão referidos pormenorizadamente ao longo deste relatório. Cada armazém é identificado de forma numeral facilitando assim a sua menção. Existem ao todo 9 armazéns: o armazém central (armazém 10) que funciona como armazém principal fornecendo os produtos aos restantes armazéns; o armazém do hospital do Fundão, pertencente à farmácia satélite do Fundão (armazém 9); o armazém referente ao setor de dose unitária (armazém 12); o armazém do setor farmacotecnia (armazém 13); o sistema de distribuição semiautomático Pyxis<sup>TM</sup> do bloco operatório (armazém 14), da urgência pediátrica (armazém 15), da urgência do serviço de observação (armazém 16) e da urgência geral (armazém 17); o armazém de quarentena (armazém 18); e o armazém do setor de ambulatório (armazém 20).

O armazém central é composto por várias prateleiras deslizantes onde, em conjunto com as restantes estantes, é armazenada a grande maioria dos medicamentos. Como sistema de organização, os diversos medicamentos encontram-se distribuídos em diversos grupos, sendo eles: medicamentos gerais; hemoderivados; leites destinados ao serviço de pediatria; estomatologia; anticoncecionais; antibióticos; tuberculostáticos; colírios; anestésicos; material de penso e ainda uma divisão específica para os medicamentos que são dispensados

em regime de ambulatório. Dentro de todos estes grupos, os medicamentos encontram-se distribuídos por ordem alfabética e através do sistema FEFO (“*first expire - first out*”), onde os medicamentos de menor prazo de validade são colocados em frente para serem consumidos em primeiro lugar.

Para além deste sistema de divisão e organização, existem gavetas de apoio onde se encontram os medicamentos mais pedidos pelos serviços facilitando assim o seu acesso já que se apresentam como medicamentos de grande rotatividade.

Existem situações em que os medicamentos não contêm a informação necessária à distribuição para os outros setores dos SFH ou para os serviços clínicos, já que não possuem a identificação de cada comprimido no blister. Nestes casos, estes medicamentos devem ser primeiramente rotulados antes de saírem do armazém. A emissão, impressão e validação do rótulo é efetuada pelo TDT, sendo a rotulagem da responsabilidade do Assistente Operacional (AO) [4].

No armazém central estão também presentes medicamentos que, devido às suas características particulares, requerem precauções adicionais de armazenamento. Dentro destes enquadram-se os citotóxicos, os inflamáveis e os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MPE).

Para o armazenamento dos citotóxicos, as respetivas prateleiras possuem uma barreira de forma a minimizar a possibilidade de acidentes por queda. Existe ainda, tanto no armazém central como no armazém de farmacotecnia, um estojo de emergência destinado a ser utilizado em caso de derrames acidentais [2,3].

O acondicionamento dos medicamentos inflamáveis faz-se numa divisão própria, isolada das restantes e perto de uma saída do edifício para o exterior. Esta divisão encontra-se revestida com material resistente ao fogo e chão impermeável, possuindo este uma barreira de contenção em caso de derrames. Existem também dois extintores de deflagração automática na presença de fumos. A porta que dá acesso à sala de inflamáveis possui a particularidade de abrir unicamente para o lado de fora da sala e ser também à prova de fogo.

Em relação aos MPE, estes encontram-se acondicionados dentro de um cofre de dupla fechadura.

Para além destas áreas específicas destinadas a medicamentos com condições de armazenamento particulares, existem ainda outras áreas de armazenamento destinadas à alimentação entérica e parentérica, às matérias-primas de uso laboratorial, aos injetáveis de grande volume, aos desinfetantes e aos medicamentos que necessitam de frio. Para estes últimos existem câmaras frigoríficas devidamente munidas com sistemas de controlo e registo de temperatura e com um sistema de alarme automático que dispara quando a temperatura das camaras é superior a 8°C [3].

Outra responsabilidade dos SFH é a gestão e controlo de gases medicinais que apenas não se encontram no armazém por questões de espaço e segurança.

Em primeira instância, a requisição dos gases medicinais por parte dos serviços é validada pelo farmacêutico. Este faz também o controlo do consumo, imputando os gastos aos respetivos serviços segundo taxas definidas. É também de sua responsabilidade a realização de auditorias mensais às instalações onde estes gases estão armazenados.

### 3.2. Controlo de prazos de validade e contagem de *stocks*

Como controlo dos prazos de validade dos medicamentos existentes nos SFH, realizam-se as chamadas auditorias qualitativas em todos os armazéns numa periodicidade mensal. Para isso, averigua-se a existência de produtos cuja validade expire num máximo de 4 meses. Se existirem produtos em tais circunstâncias é enviada uma lista ao farmacêutico responsável para que este avalie se o produto é ainda passível de ser consumido. Se tal não for possível, o farmacêutico deve contactar os laboratórios para acordar uma possível troca ou crédito desses produtos ou ainda contactar outros hospitais que possuam um consumo previsível desses produtos.

Para além das auditorias qualitativas, são também realizadas diariamente auditorias quantitativas. Para estas, são realizadas contagens diárias de artigos incidindo com maior frequência nos medicamentos do grupo A e B (classificação ABC). No fim é comparado o resultado obtido com a informação existente no sistema informático, permitindo estas contagens diárias um maior controlo das não conformidades que possam existir.

No que toca ao controlo das validades e *stocks* de medicamentos existentes nos serviços clínicos, este deve ser realizado de forma trimestral [2].

## 4. Distribuição

A distribuição de medicamentos é o processo mais visível no circuito dos medicamentos hospitalares. Uma boa distribuição assegura, em primeira instância, a correta dispensa da terapêutica prescrita aos doentes. O processo de distribuição engloba a validação farmacêutica da prescrição médica, o acompanhamento do cumprimento integral do plano terapêutico e o controlo dos possíveis erros associados a todo o processo.

Existem vários tipos de distribuição que serão abordados de forma distinta ao longo deste relatório. No CHCB realiza-se o sistema de distribuição tradicional, o sistema de distribuição por reposição de *stocks* nivelados, a distribuição semiautomática através de sistema *Pyxis*<sup>TM</sup>, a distribuição em dose unitária e a distribuição afeta ao setor de ambulatório.

#### 4.1. Distribuição tradicional

No sistema de distribuição tradicional é feita uma distribuição de medicamentos a partir do armazém central, tanto para serviços clínicos como para os restantes armazéns existentes nos SFH, para restabelecer *stocks* predefinidos quantitativa e qualitativamente. Tanto a predefinição de *stocks* como os pedidos de reposição são feitas pelo diretor do serviço clínico, pelo enfermeiro chefe ou pelo farmacêutico (no caso da reposição dos restantes armazéns). Este sistema de distribuição satisfaz todos os *stocks* de urgência existentes nas enfermarias com internamento, consultas externas, serviços de apoio clínico, Hospital Dia, bem como dos vários armazéns satélite que existem no CHCB. A distribuição tradicional também abrange todos os pedidos para grupos específicos de produtos farmacêuticos, sendo eles os injetáveis de grande volume, os desinfetantes e pomadas e cremes de uso geral.

No CHCB desde que o pedido seja efetuado até às 14h, a reposição dos *stocks* é realizada no próprio dia [2]. Após os pedidos serem recebidos e confirmados, é dada a saída a nível informático e é feita a entrega no serviço de destino por um AO.

#### 4.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

À semelhança do que foi descrito anteriormente para o sistema de distribuição tradicional, a distribuição por reposição de *stocks* nivelados é também regida por um *stock* predefinido existente em cada serviço. A diferença deste sistema para o anterior é a existência de carros onde são armazenados os medicamentos, que são trazidos dos serviços, reabastecidos e repostos com uma periodicidade definida para cada serviço, podendo existir serviços que disponham de mais do que um carro.

A reposição dos medicamentos em falta para o *stock* máximo é feita com a ajuda de um leitor ótico (PDA) que dá a saída automática do armazém. Mensalmente é feito também um controlo do prazo de validade de cada medicamento presente no carro de determinado serviço.

No CHCB existe o sistema de distribuição por reposição de *stocks* nivelados para os seguintes serviços: unidade de cuidados intensivos (UCI), unidade de acidentes vasculares cerebrais (AVC), neonatologia, unidade de cirurgia de ambulatório, urgência obstétrica e viatura médica de emergência e reanimação [2].

#### 4.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™

O sistema Pyxis™ consiste num sistema de dispensa semiautomático composto com diversos dispensadores cuja abertura é controlada de forma eletrónica. A medicação presente neste sistema pertence também a um *stock* predefinido de forma quantitativa e qualitativa com

periodicidade de reposição previamente estabelecida. O CHCB dispõe deste sistema de reposição semiautomática para os serviços de bloco operatório, urgência do serviço de observação, urgência geral e urgência pediátrica.

Sempre que um medicamento é removido do Pyxis™ por um membro da equipa de enfermagem, é gerado um consumo [4]. Assim sendo, sempre que um medicamento atinge um valor mínimo de existência é gerada uma requisição automática que faz surgir o medicamento na lista de medicamentos a repor gerada pelo sistema Pyxis™. Esta lista possui também a quantidade prevista de medicamentos a encontrar em cada divisão do dispensador permitindo assim que, aquando da reposição do medicamento, este valor possa ser confirmado ou revogado procedendo-se depois a uma análise da diferença. Mensalmente é emitida uma lista de medicamentos cuja validade esteja prestes a expirar, sendo estes medicamentos posteriormente recolhidos.

#### 4.4. Distribuição em dose unitária

A distribuição em dose unitária define-se como a distribuição diária de medicamentos, em dose individual diária para um período de 24 horas, cedida em gavetas individualizadas para um determinado doente. O sistema de distribuição individual em dose unitária, convertido em imperativo legal pelo Despacho conjunto de 30 de dezembro de 1991 (publicado no Diário da República n.º 23 - 2ª série de 28 de janeiro de 1992) permite um papel ativo do farmacêutico na farmacoterapia já que é ele o responsável pela validação da prescrição médica e criação do perfil farmacoterapêutico.

A utilização deste sistema de distribuição tem como objetivos:

- Aumentar a segurança do circuito de medicamentos;
- Conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes;
- Diminuir os riscos de interações;
- Racionalizar a terapêutica;
- Permitir que os enfermeiros dediquem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos aos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos;
- Atribuir mais corretamente os custos;
- Reduzir os desperdícios [3].

O primeiro passo da distribuição em dose unitária centra-se na validação da prescrição médica que deve ser preferencialmente informatizada, minimizando assim erros aquando da interpretação da mesma.

Existem serviços que ainda possuem um sistema informático incompatível com o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM). Nestes casos, embora as prescrições possam ser feitas informaticamente, é necessário proceder-se à sua transcrição.

O processo de validação permite detetar e prevenir possíveis duplicações, doses ou vias de administração incorretas e interações medicamentosas presentes. [4] Através do ato de validação é também possível avaliar o cumprimento de Guia Farmacoterapêutico do CHCB por parte dos médicos prescritores e ainda controlar a prescrição de antibióticos que necessitam de autorização prévia por serem considerados antibióticos de última linha.

Uma outra função realizada pelo farmacêutico no ato de validação, é a realização dos cálculos relativos às perfusões. Nestes casos é necessário, por análise da velocidade de perfusão e da dose, converter estas informações em número de ampolas a enviar ao serviço requerente. Além dos cálculos realizados, é também necessário avaliar a estabilidade das ampolas durante as 24 horas de perfusão para as quais são cedidas.

Existem, inevitavelmente situações que podem suscitar dúvida ao farmacêutico quando confrontado com uma prescrição médica dúbia. Nestes casos o farmacêutico deve sempre esclarecer as suas dúvidas com o médico responsável por aquela prescrição ou, caso não seja possível contactar o médico, avisar o enfermeiro afeto ao serviço em questão.

Seguidamente ao ato da validação segue-se o passo de preparação da medicação onde os TDT e AO se apoiam num armazém exclusivo para a preparação da dose unitária, o armazém 12. Inicialmente, o farmacêutico emite o mapa terapêutico relativo a cada serviço que consiste na lista de medicamentos a dispensar por cada doente internado. Além da emissão deste mapa para que seja consultado pelos TDT é também enviado para os sistemas semiautomáticos KARDEX e FDS para que se possa iniciar o processo de distribuição.

Durante a preparação da medicação os medicamentos são organizados em gavetas individuais identificadas com o nome do doente, número da cama e o respetivo serviço onde se encontra internado. Caso os medicamentos tenham dimensões que não permitam o seu armazenamento nas gavetas são guardados caixas próprias. Dentro destas caixas todos os medicamentos são dispensados com a devida identificação através da utilização de etiquetas com os mesmos dados utilizados na identificação das gavetas.

Por fim as gavetas devem ser devidamente conferidas pelo farmacêutico, de forma a garantir que não existem quaisquer erros. Este passo é visto como uma segunda validação e todas as não conformidades que são detetadas são registadas para que sejam posteriormente analisadas pelo setor da qualidade [4].

Cada serviço clínico que recebe medicação em dose unitária definiu uma hora específica para o envio de medicamentos por parte dos serviços farmacêuticos, facilitando assim a organização do dia de trabalho dos farmacêuticos responsáveis por este setor. Até as 19 horas é enviada medicação para os serviços, sendo esta função responsabilidade dos AO. Após as 19 horas apenas pode ser cedida em dose unitária medicação de carácter urgente que não exista em *stock* nas respetivas enfermarias. A preparação da medicação urgente fica ao cargo do farmacêutico de serviço que após cada dispensa deve imputá-la no sistema informático.

Sendo que a medicação cedida em dose unitária remete apenas para 24 horas, aos fins-de-semana e feriados ocorrem situações especiais. Nestas casos, as cassetes de dose unitária são preparadas na sexta-feira em duplicado ou triplicado (de acordo com a necessidade),

utilizando gavetas devidamente identificadas com o dia para que remetem, sendo nesse dia que devem ser entregues nos serviços. Embora a preparação seja feita em duplicado ou em triplicado em dias anteriores, qualquer alteração da medicação é prontamente realizada, sendo sempre enviada o mais atualizada possível.

#### 4.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes)

##### 4.5.1. O Setor de Ambulatório

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, por parte dos SFH, surge como resposta a várias necessidades:

- Fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos mesmos não possa ser assegurado pelas farmácias comunitárias;
- Aumentar a vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados, em consequência de efeitos secundários graves;
- Assegurar a adesão dos doentes à terapêutica;
- Participar certos medicamentos só são comparticipados a 100% se forem dispensados pelos SFH [2-4].

O serviço de ambulatório do CHCB funciona de 2<sup>a</sup> a 6<sup>o</sup> feira entre as 9 e as 19 horas em horário contínuo, encontrando-se também aberto ao Sábado entre as 9 e as 16 horas.

Encontra-se localizado numa sala específica para o efeito permitindo assim manter a privacidade de todos os doentes que levantam a medicação, estando separada dos restantes setores dos serviços farmacêuticos.

Neste setor encontram-se presentes dois farmacêuticos, assegurando sempre a presença de um deles quando o segundo elemento é destacado para outra atividade relacionada, nomeadamente nas visitas aos serviços.

A sala de ambulatório encontra-se munida com todos os recursos necessários, tanto materiais como tecnológicos, para o bom funcionamento do serviço. Entre estes recursos encontram-se os diferentes suportes de armazenamento de medicação que variam nas suas características em resposta às diferentes necessidades de armazenamento dos medicamentos.

Medicamentos sujeitos a armazenamento em temperaturas baixas encontram-se na arca frigorífica. Medicamentos sujeitos a controlo especial como MPE encontram-se guardados num cofre trancado com fechadura dupla. Os restantes medicamentos encontram-se guardados, e devidamente organizados, em armários à temperatura ambiente designados para o efeito.

Estes diferentes locais presentes no ambulatório constituem no seu conjunto o armazém 20.

A sala possui também o sistema de dispensa automática *Consis* que permite minimizar a ocorrência de erros na dispensa, bem como, ao estar ligado com o sistema informático, controlar informaticamente o *stock* existente no ambulatório.

O sistema informático assume assim uma relevância marcada no funcionamento deste setor. Através do *software* é possível interagir com os diferentes setores e obter informações acerca dos *stocks* existentes noutros armazéns e até mesmo consultar estados de encomenda ou preço de medicação. É também no sistema informático que são feitas todas as prescrições médicas, onde é possível aceder ao historial médico e terapêutico do doente bem como a todas as consultas realizadas. Nos casos em que a receita médica se encontra em papel, o farmacêutico transcreve-a primeiro para o sistema informático.

Para cada medicamento dispensado é feita uma imputação de consumo neste mesmo sistema que articula os consumos com os medicamentos disponíveis para a dispensa, permitindo assim uma gestão eficaz do *stock* existente no armazém 20.

Semanalmente é feito um inventário da medicação existente em *stock* no armazém e comparada com o registo presente no sistema informático como forma de minimização de erros e discrepâncias entre o sistema e a quantidade existente no armazém.

Semanalmente é feito um pedido ao armazém 10 (armazém central) permitindo assim a reposição do *stock* gasto no armazém 20.

No ambulatório (bem como nos restantes setores) os locais de armazenamento de medicação possuem um sistema de minimização de erros relativos a medicamentos conhecidos por serem fontes de equívocos em algumas situações. Para combater tal tendência de erro, o hospital adotou internamente o uso de sinaléticas de aviso, onde estão assinalados os medicamentos potencialmente perigosos, bem como medicamentos suscetíveis de serem confundidos por terem embalagens idênticas.

O setor de ambulatório do CHCB está responsável pela distribuição de medicamentos a doentes de ambulatório e à distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais como é o caso dos hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MPE).

#### 4.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A distribuição a doentes de ambulatório consiste na distribuição de forma gratuita, de medicamentos legislados, a doentes em regime de ambulatório provenientes da consulta externa do Hospital Dia, a doentes de internamento no momento da alta e ainda (em casos especiais) a doentes atendidos no serviço de urgência do CHCB. Os medicamentos podem ser cedidos desde que prescritos por um médico do hospital [5]. Como exceção a esta situação podem ser referidos os medicamentos biológicos, para o tratamento da artrite reumatoide (por exemplo) cuja prescrição, segundo o Despacho n.º 18419/2010, pode ser efetuada em consultas especializadas noutros hospitais ou em consultórios particulares, sendo a dispensa realizada ainda assim pelo serviço de ambulatório do CHCB [6]. Uma lista com os

medicamentos legislados sujeitos a dispensa em regime de ambulatório encontra-se representada no anexo VI.

O CHCB não dispõe de todas especialidades médicas envolvidas na prescrição da totalidade dos medicamentos legislados, dispensado assim aos doentes o tratamento para as seguintes patologias:

- Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas;
- Insuficiência renal crónica;
- VIH (cedidos no Hospital do Fundão);
- Esclerose lateral amiotrófica;
- Hepatite C;
- Esclerose múltipla;
- Doença de Crohn.

Para além dos medicamentos respetivos às patológicas anteriormente referidas, são também dispensados medicamentos prescritos em consultas de planeamento familiar.

Além dos medicamentos legislados, podem ser dispensados outros medicamentos para patologias crónicas e comparticipados a 100%, desde de que prescritos na consulta externa do CHCB e previamente autorizados pelo conselho de administração, nomeadamente para:

- Hipertensão pulmonar
- Hepatite B
- Osteoporose grave
- VIH/ SIDA (outros anti-infecciosos)
- Outros (Xaropes, papéis, colírios fortificados, Orfãos)

Existem também alguns medicamentos que, embora estejam legislados, são sujeitos a uma autorização interna de cedência, a autorização caso a caso. Trata-se de medicamentos cujo elevado preço ou risco inerente à sua utilização remete para uma análise pela CFT para avaliar se tal medicamento deve ser realmente iniciado num determinado doente.

Relativamente ao ato de prescrição médica para posterior dispensa em regime de ambulatório, este pode ser efetuado de duas formas: manuscrita (para médicos ainda inadaptados ao sistema informático) ou informatizada (em papel ou *online*). Entre estas duas formas de prescrição a informatizada é sem dúvida preferencial pois evita a necessidade de interpretação por parte do farmacêutico, interpretação essa suscetível à ocorrência de erros. Qualquer prescrição deve incluir: nome do doente e do médico prescritor, nome do medicamento indicado por DCI, dose e via de administração, posologia, forma farmacêutica,

identificação do local de prescrição (neste caso CHCB) e data de emissão. A receita deve também ter indicada a duração do tratamento e agendada a data da próxima consulta para que seja possível dispensar o número exato de medicamentos necessários [3]. Todas as prescrições são validadas pelo farmacêutico antes do ato da dispensa e em qualquer caso de não conformidade ou dúvida é contactado o médico prescritor a fim de obter esclarecimento. No ato da dispensa ocorre uma segunda validação onde é essencial conferir o nome do doente bem como a data de nascimento e o número do processo, nome do médico prescritor, medicamento dispensado, dose e posologia [3]. É também necessário garantir que os medicamentos estão corretamente embalados e conferir o lote. Podem ainda ser acrescentados à embalagem do medicamento alguns pictogramas ou fornecidos folhetos informativos com informação relevante acerca do modo de administração ou armazenamento. Os pictogramas caracterizam-se por serem imagens simples que têm o propósito de transmitir informação importante como por exemplo: “tomar antes das refeições” ou “guardar no frigorífico” de forma a facilitar a compreensão dos doentes com menor instrução. Os folhetos apresentam-se como resumos da informação incluída no folheto informativo do medicamento. Um exemplo de um folheto informativo encontra-se representado no anexo VII. Tanto os pictogramas como os folhetos foram implementados internamente pelo CHCB.

No primeiro ato de dispensa é aconselhável que seja sempre o doente a dirigir-se ao ambulatório. Contudo, nas vezes subsequentes os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou a um cuidador. Quando a dispensa é efetuada ao doente, este deve ser identificado através do cartão de cidadão ou número de utente. No caso de a medicação ser levantada pelo cuidador, este deve mostrar a tanto a sua identificação bem como a do doente. É também de carácter obrigatório a leitura e assinatura de um termo de responsabilidade em que o doente se responsabiliza pelo bom uso e conservação do medicamento [7].

Quando o custo da terapêutica é superior a 200€ o doente é sensibilizado sobre o custo da mesma sendo emitido um documento com o custo da medicação dispensada que é entregue ao doente. Esta medida foi implementada pelos SFH do CHCB no sentido de promover a adesão à terapêutica e minimizar o desperdício [4].

Após o ato de dispensa, toda a medicação dispensada é registada informaticamente no processo do doente, sendo fornecido no final um número de imputação correspondente a cada cedência. As cedências são sempre conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte [4].

As receitas em papel são arquivadas em *dossiers* correspondentes à especialidade em questão com a exceção dos medicamentos incluídos nas “autorizações caso a caso” cujo arquivo é feito num *dossier* à parte. Cada *dossier* é dividido em “receitas parcialmente fornecidas” quando o doente levanta apenas parte da prescrição médica e “receitas totalmente fornecidas” onde toda a medicação prescrita é cedida. No que toca às receitas *online*, estas ficam automaticamente disponíveis no sistema informático [4].

No CHCB a maioria dos medicamentos prescritos são dispensados para o período de um mês aumentando assim a monitorização feita pelos farmacêuticos e garantindo uma gestão de *stock* que assegure a medicação a todos os doentes afetos à mesma terapêutica. Sempre que a duração do tratamento seja superior a um mês são efetuadas dispensas parcelares, correspondendo cada dispensa a um mês de tratamento. A exceção prende-se na dispensa de contraceptivos que são cedidos para um período de três meses.

Um procedimento adotado pelos SFH do CHCB é o envio de medicamentos pelo correio a doentes de ambulatório que vivam a mais de 25Km do hospital quando se tratam de medicamentos de baixo valor económico (inferior a 50€) que não necessitem de condições especiais de armazenamento [4]. Dentro destas condições encontram-se os seguintes medicamentos:

- Anastrozol 1mg;
- Bicalutamida 50mg;
- Bicalutamida 150mg;
- Letrozol 2,5mg;
- Tamoxifeno 20mg;

Nestes casos, os medicamentos são enviados para um período de 2 meses.

No setor do ambulatório é realizado o seguimento farmacoterapêutico de todos os doentes, através da consulta do histórico das cedências anteriores. É também feito um seguimento farmacoterapêutico em “Excel” de doentes com determinadas patologias, como a esclerose múltipla ou hepatites B e C, de forma a proporcionar um maior controlo de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico e avaliar não só a adesão à terapêutica, mas também garantir a disponibilidade e continuidade do tratamento. Uma grande vantagem da realização deste seguimento farmacoterapêutico remete para o facto de, ao ser programada a data da dispensa seguinte com base na dispensa previamente realizada, torna-se muito mais fácil detetar algum incumprimento por parte do doente levando o farmacêutico a tomar um papel proactivo no aconselhamento e contactar o médico se achar pertinente.

É também da responsabilidade do farmacêutico o envio para a faturação de todo o receituário faturável, isto é, de todo o receituário em que a responsabilidade pelos encargos pertencer legal ou contratualmente a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada.

### 4.5.3. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais: Hemoderivados e MPE

#### 4.5.3.1. Hemoderivados

A dispensa de hemoderivados no CHCB está afeta ao sector de ambulatório e é sujeita a um circuito e controlo especiais.

Para que a dispensa possa ser realizada é obrigatório a apresentação da prescrição médica efetuada num impresso próprio segundo o Despacho n.º 1051/2000 [8]. Este impresso é composto por duas vias: a “Via Farmácia” e a “Via Serviço” sendo que apenas a “Via Farmácia” fica arquivada nos SFH num *dossier* exclusivo para o efeito. A “Via Serviço” é arquivada no respetivo processo do doente no serviço responsável pela administração do medicamento e no qual o doente está internado. A exceção ocorre quando um doente levanta um medicamento hemoderivado para administração em ambulatório sendo que ficam arquivadas nos SFH as duas vias.

Ao receber a requisição do hemoderivado, o farmacêutico deve confirmar o correto preenchimento do impresso sendo que o quadro A deve possuir a identificação do médico prescriptor e do doente, e o quadro B deve conter a justificação clínica da prescrição do medicamento, dose, frequência e duração do tratamento.

O quadro C é preenchido pelo farmacêutico no ato da dispensa onde é anotado o lote, o laboratório de origem/fornecedor, n.º de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED e um n.º de distribuição sequencial.

Existe ainda um quadro D (só presente no duplicado) que diz respeito à administração do medicamento ao doente, devendo este ser preenchido pelo(s) enfermeiro(s) que faz(em) a administração.

Quando o medicamento é fornecido para administração em ambulatório, o doente que o levanta deve assinar o impresso.

#### 4.5.3.2. MPE

A dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é também da responsabilidade do setor de ambulatório no CHCB.

Todas as dispensas de MPE têm de ser feitas perante a apresentação de um impresso específico constituído por original e duplicado designado por “Anexo X” -modelo nº1509- aprovado pelo INFARMED e de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda. Este impresso tem que estar devidamente preenchido pelo enfermeiro que administra um MPE e assinado pelo diretor de serviço para o qual o medicamento se destina [9]. A representação do impresso de dispensa de MPE encontra-se no anexo VIII.

Sempre que são dispensados MPE para reposições nos serviços, é da responsabilidade do farmacêutico validar a informação presente no “Anexo X” e assinar em como cedeu o medicamento. É também obrigatória a assinatura do enfermeiro ou auxiliar que recebe a medicação para levar aos serviços. Após a dispensa, o original do impresso fica guardado nos SFH e o duplicado segue com o medicamento. Todos os originais dos impressos são guardados no setor de ambulatório para posteriormente serem entregues à assistente técnica que é responsável por enviar ao INFARMED, de três em três meses, uma relação dos estupefacientes consumidos.

As dispensas realizadas devem ser imputadas no programa informático, permitindo saber o *stock* que ainda permanece no serviço e imputar os custos ao serviço que consumiu o MPE.

Todos os meses um farmacêutico do setor de ambulatório dirige-se aos serviços para efetuar a contagem dos MPE bem como verificar validades, podendo trocar medicamentos de validade curta por outros de validade mais alargada, encaminhando os de validade mais curta para os serviços que mais requisitem estes medicamentos.

## 5. Farmacotecnia

A farmacotecnia é a área dos SFH onde são preparados medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado na sua apresentação final, quer devido à toxicidade a eles inerente (no caso por exemplo dos citotóxicos), quer devido a necessitarem de ser adaptados a doentes específicos em que as suas condições pressupõem uma terapêutica individualizada como recém-nascidos, doentes pediátricos, doentes idosos ou doentes com patologias especiais.

Na farmácia hospitalar executam-se na atualidade preparações farmacêuticas que são utilizadas no tratamento de doentes individuais e específicos (o que pressupõe o seu uso imediato) e preparações em escala alargada, por lotes, preparadas com antecedência e destinadas a potenciais doentes [2].

A existência do setor de farmacotecnia nos hospitais permite assegurar uma:

- Maior qualidade e segurança na preparação de medicamentos a administrar aos doentes;
- Resposta às necessidades específicas de determinados doentes, colmatando situações onde não existe disponibilidade por parte do mercado fornecedor;
- Redução significativa no desperdício relacionado com a preparação de medicamentos;
- Gestão mais racional de recursos [10].

No CHCB estão à responsabilidade do serviço de farmacotécnica 5 áreas distintas que envolvem: preparação de Nutrição Parentérica (NP) e de outros manipulados estéreis; preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos; preparação de manipulados não estéreis; purificação da água para preparação de manipulados e embalagem.

A realização das atividades supracitadas encontra-se distribuída por diversas salas, cada uma adaptada consoante as preparações realizadas. A sala dita central está equipada com duas câmaras, uma destinada à preparação de NP e manipulados estéreis e outra destinada exclusivamente à manipulação de citotóxicos e biológicos. É também nesta sala que se encontra armazenado todo o material destinado a estas preparações bem como os registos a eles referentes.

Uma outra infraestrutura do setor é o laboratório de farmacotecnia. Aqui preparam-se todos os manipulados não estéreis e armazena-se o material necessário à sua preparação, assim como as respetivas matérias-primas.

Por fim, a reembalagem ocorre numa pequena sala exclusiva para o efeito e munida de equipamento embalador automático e semiautomático. Os equipamentos e câmaras existentes neste setor serão abordados em maior detalhe aquando da descrição das diferentes atividades.

Para dar suporte ao funcionamento do setor de farmacotecnia existe o armazém 13, onde estão armazenados fármacos exclusivamente utilizados nas atividades referidas, como é o caso dos soros utilizados para a preparação de perfusões, citotóxicos e fármacos que façam parte da pré-medicação de esquemas de quimioterapia. Alguns fármacos estão também distribuídos pelo armazém central (armazém 10). A contagem de *stocks* do armazém 13 é feita semanalmente de forma a verificar se a informação presente a nível informático se encontra em conformidade com o que está realmente em armazém.

Para a preparação dos manipulados não estéreis existe um armazém de matérias-primas situado no laboratório. A contagem do *stock* de matérias-primas é feita mensalmente.

Estão responsáveis por este setor dois farmacêuticos com o auxílio de um TDT. A preparação de citotóxicos e NP é realizada pelos farmacêuticos enquanto que a purificação de águas, preparação de manipulados e reembalagem são, na sua maioria, realizadas pelo TDT sempre com posterior validação de um dos farmacêuticos.

### 5.1. Preparação de Nutrição Parentérica e de outros manipulados estéreis

A NP é definida como o fornecimento de nutrientes considerados vitais - proteínas, hidratos de carbono, lípidos, eletrólitos, oligoelementos e vitaminas - por via endovenosa. Esta torna-se necessária quando não é possível administrar os nutrientes por via oral/entérica. Em termos de utilização, a nutrição parentérica é ponderada como última opção no que toca às alternativas existentes, sendo que é considerada a menos fisiológica. Com efeito, antes da passagem à nutrição parentérica é necessário avaliar o sistema digestivo do doente e ponderar se é possível a utilização dos dois tipos de nutrição em simultâneo, sendo esta opção preferível à nutrição parentérica total. Esta é apenas utilizada em casos de sistema digestivo não funcionante ou em doentes que, devido ao seu estado grave e procedimentos realizados, não conseguem realizar uma nutrição entérica (por exemplo doentes na UCI).

A NP é prescrita de acordo com as necessidades calóricas do doente tendo por base fatores como a idade, peso, a situação clínica e parâmetros analíticos (por exemplo clearance de creatinina). Com base nas necessidades calóricas determinadas é feita a escolha da bolsa a administrar existindo bolsas de administração central ou periférica dependendo do aporte calórico e osmolaridade que possuem.

As bolsas tricompartimentadas comercializadas pela indústria farmacêutica possuem esta designação devido à presença de 3 compartimentos individualizados contendo lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono. Para que as bolsas possam ser administradas deve ser feita a reconstituição dos três compartimentos, assim como as adições que tenham sido prescritas pelo médico. Embora as bolsas possuam grandes prazos de validade, após a manipulação e reconstituição estas adquirem um prazo máximo de validade de 6 dias quando armazenadas no frigorífico e de 24 horas quando armazenadas à temperatura ambiente.

A primeira etapa do processo de preparação de NP é a validação da prescrição médica pelo farmacêutico, sendo que nenhuma forma farmacêutica estéril pode ser preparada sem a realização deste passo [4]. Esta etapa de validação inclui a avaliação da estabilidade e compatibilidade dos aditivos, nomeadamente em relação aos níveis máximos de eletrólitos permitidos. Para a realização desta avaliação existe uma tabela afixada na sala com informações fornecidas pelo laboratório que produz as bolsas, para que seja possível uma consulta rápida e eficaz.

Antes da preparação da bolsa é contactado o enfermeiro do serviço onde se encontra o doente, no sentido de avaliar se é realmente necessária a preparação da bolsa (podem ocorrer casos em que os doentes suspendam a bolsa por um ou mais dias, ficando esta armazenada na enfermaria) minimizando assim desperdícios que seriam criados ao preparar uma bolsa extra. As bolsas são sempre preparadas para um período de 24 horas com a exceção de fins-de-semana ou feriados em que são preparadas para os dias correspondentes. Imediatamente antes da preparação da bolsa são emitidos a ficha de preparação e o rótulo. A ficha de preparação possui todas as informações da bolsa e serve de suporte para a anotação das conformidades e não conformidades da preparação bem como o tempo despendido na preparação da mesma.

Durante a preparação da bolsa existem passos em que o sentido crítico do farmacêutico é fundamental. É da responsabilidade do farmacêutico assegurar que, antes da preparação, a bolsa se encontra íntegra com os 3 compartimentos devidamente separados. Deve também certificar-se da homogeneidade do conteúdo da bolsa, durante e no final da preparação, bem como da ausência de quaisquer precipitados que se possam ter formado.

Para a preparação de bolsas aditivadas de NP e de outros manipulados estéreis (por exemplo as preparações de uso oftálmico) o CHCB dispõe de uma câmara de preparação que consiste numa zona limpa com superfícies lisas, tornando assim a limpeza mais fácil e minimizando os possíveis locais de acumulação de partículas e microrganismos. Dentro da câmara existe apenas uma cadeira, uma câmara de fluxo laminar horizontal -classe I (que deve ser ligada

pelo menos 30 minutos antes da utilização), duas *bioboxs* para depósito de material cortante e um contentor de saco preto destinado a resíduos não perigosos. É de extrema importância minimizar a quantidade de material que se encontra na câmara de forma a não perturbar em demasia o fluxo horizontal de ar, assegurando assim que quaisquer partículas que possam encontrar-se em suspensão não se depositem.

Todo o material que entra a sai da câmara fá-lo através de um *transfer*. O *transfer* consiste numa janela de passagem com duas portas e duplo travão (um interior e um exterior à câmara) assegurando assim que, quando uma das portas é aberta a outra permanece fechada sendo a sua abertura impossível. Tudo o que é colocado no *transfer* é pulverizado com etanol a 70% assegurando que o material exterior não compromete a esterilidade da câmara.

Para que o operador entre na câmara tem que passar obrigatoriamente por uma antecâmara equipada com lavatório, secador de mãos e um pequeno banco que faz a separação física de duas zonas da antecâmara, a zona suja e a zona limpa. Esta antecâmara funciona como local de preparação onde o operador se equipa de forma adequada com máscara, bata, luvas, touca e cobre-sapatos. Tanto a câmara como a antecâmara têm como característica obrigatória a existência de uma pressão positiva sendo que a pressão na câmara (3-4 mmH<sub>2</sub>O) tem que ser superior à da antecâmara (1-2 mmH<sub>2</sub>O) assegurando assim um movimento do ar da zona mais limpa para zona menos limpa. As áreas limpas devem ser mantidas num estado de limpeza convencional, alimentadas com ar condicionado e adequadamente filtradas por filtros HEPA [3]. No caso da câmara de nutrição parentérica existe apenas um filtro HEPA, sendo ele que assegura a pressão positiva.

O registo das pressões e temperatura é efetuado diariamente pelo farmacêutico, para que seja garantida a estabilidade física, química dos produtos preparados [4].

Relativamente ao controlo microbiológico, este é realizado com a preparação de uma bolsa de onde é retirada uma amostra para ser enviada ao laboratório de patologia clínica. Trimestralmente é também avaliada a qualidade do ar da câmara com meios de cultura estéreis abertos durante cerca de 24 horas [4].

## 5.2.Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos

A preparação de citotóxicos ao nível dos SFH abrange uma série de áreas, pelo que é uma função que carece de especialização. Embora não seja um processo produtivo idêntico ao que ocorre na indústria farmacêutica e parta, não de matérias-primas, mas sim de produtos acabados (citotóxicos disponibilizados pela indústria), deve nortear-se pelas Boas Práticas de Fabrico, não só ao nível das instalações, equipamentos e material de trabalho disponível, como também ao nível dos registos [11].

Nos SFH do CHCB a preparação de medicamentos citotóxicos é feita de forma centralizada de forma a minorar os riscos para o operador, evitar a contaminação do ambiente e assegurar qualidade da preparação com melhoria dos cuidados de saúde prestados ao doente.

A preparação de qualquer citotóxico é sempre iniciada após a confirmação por parte dos enfermeiros do serviço de Quimioterapia (QT) de que o doente se encontra presente e apto clinicamente para fazer a medicação. Após tal confirmação, o farmacêutico anota a hora e prossegue com a validação da prescrição tendo a responsabilidade de confirmar as dosagens e a conformidade do esquema terapêutico com os protocolos de QT internacionais. Qualquer ajuste de dose que tenha sido realizado pelo médico é sempre confirmado pelo farmacêutico. A hora da confirmação por parte dos enfermeiros é de importância relevante pois permite calcular o tempo que um doente espera pela medicação, tempo este que não deve ultrapassar as 2 horas. Para o cálculo do tempo de espera é feita a diferença entre a hora em que a medicação é enviada para o serviço e a hora da receção da confirmação.

Após a validação da prescrição é emitido o rótulo de cada fármaco a preparar e um mapa terapêutico onde estão presentes os ciclos do tratamento. Este é impresso em duplicado, sendo que um deles destina-se a acompanhar a medicação, permanecendo depois no serviço de destino e outro funciona como registo e é arquivado juntamente com o perfil farmacoterapêutico nos serviços farmacêuticos.

Os citotóxicos preparados são transportados para as enfermarias onde decorre a sua administração, em maletas herméticas devidamente identificadas com a sinalização de “material citotóxico” [4].

Toda a informação relativa aos fármacos e suas soluções de reconstituição e/ou diluição (validade e lote) são também registadas informaticamente. No fim do dia é impresso um “Registo de Preparação de Citotóxicos” onde consta toda esta informação bem como o tempo de laboração de cada preparação e o controlo de qualidade onde é anotado se a preparação se encontrava conforme ou não conforme.

Para a manipulação destes fármacos, tal como acontece com a manipulação de preparações de nutrição parentérica, existe uma câmara precedida de uma antecâmara, ambas sujeitas a controlo de pressão e temperatura. A diferença fulcral neste sistema é a existência de uma pressão negativa na câmara ( $<0 \text{ mmHg}$ ) e a presença de uma pressão positiva na antecâmara ( $> 1 \text{ mmHg}$ ). Esta diferença de pressões garante que qualquer partícula de citotóxico que esteja presente na câmara permaneça nela aquando da abertura das portas. A presença de pressão negativa é garantida pela existência de não um, mas dois filtros HEPA, um destinado a entrada e outro a saída do ar.

Uma outra diferença na câmara de preparação de citotóxicos e biológicos é a existência de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical - classe IIB - que maximiza a proteção do operador, contrariamente à de fluxo de ar laminar horizontal que assegura a proteção da manipulação.

No que diz respeito à preparação do operador, esta segue os mesmos passos que na preparação de NP e manipulados estéreis, diferindo no material usado sendo este muito mais resistente.

A manipulação de citotóxicos no interior da câmara também necessita de alguns cuidados associados ao grau de toxicidade inerente a estes fármacos. Por conseguinte, é evitada a

utilização de qualquer tipo de agulhas sendo estas substituídas por perfuradores de soros e *spikes*, bem como se torna obrigatória a utilização de conexões *luer-lock* nos sistemas de perfusão.

À semelhança da preparação de NP, todo o material que entra na câmara é colocado num *transfer* sendo previamente pulverizado com etanol a 70%. Cuidados adicionais têm que ser adotados na retirada das preparações de citotóxicos do *transfer*, sendo utilizadas luvas.

Os citotóxicos e biológicos são também sujeitos a um controlo microbiológico. Para tal é realizada mensalmente uma preparação de soro fisiológico (em que se simula a manipulação de um citotóxico) de onde é retirada uma amostra que é enviada para o laboratório. A utilização de soro fisiológico prende-se com a impossibilidade de envio de um citotóxico pelo imenso risco associado. Para o controlo da esterilidade da câmara são colocados dois meios de cultura estéreis abertos durante cerca de 24 horas, após as quais são enviados para o laboratório para avaliação de crescimento microbiano.

### 5.3.Preparação de manipulados não estéreis

Em meio hospitalar e devido à grande necessidade de personalização da terapêutica para doentes cujas necessidades transcendem as opções fornecidas pela indústria farmacêutica, é necessário a preparação de medicamentos manipulados, quer a partir de formas farmacêuticas existentes no mercado, quer a partir de matérias-primas aprovacionadas para o efeito.

Qualquer preparação de medicamentos manipulados realizada no CHCB é regulada pelos Decretos-Lei n.º 90/2004 de 20 de abril e nº 95/2004 de 22 de abril e pela Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, que aprova as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” [3].

As formas farmacêuticas não estéreis existentes no CHCB são na sua maioria preparadas por um TDT no laboratório de farmacotecnia que se encontra algo distanciado dos restantes setores do serviço. Tal distanciamento evita aumentos de entropia prejudiciais à realização das boas práticas laboratoriais.

O laboratório encontra-se equipado com todo o material necessário à preparação dos manipulados encontrando-se este dividido em material para manipulação de preparações para uso interno e em material para manipulação de preparações para uso externo. Existem armários distintos para arrumação do material de forma separada, bem uma separação tanto na estufa como na zona de lavagem. A existência desta separação de material por todas as etapas do procedimento laboratorial garante uma maior segurança das preparações bem como a minimização do risco de ocorrência de contaminações cruzadas.

Para que se possa dar início à preparação do manipulado é necessária a validação da prescrição médica por parte do farmacêutico. Após a validação é delegada a preparação ao TDT que a realiza após se assegurar que tem na sua presença todo o material necessário e que se encontra devidamente equipado com o vestuário de segurança.

Após a preparação do manipulado este é devidamente rotulado com a identificação do hospital, diretor técnico, forma farmacêutica, substância ativa, data de preparação e validade. Para aumentar a segurança da utilização dos manipulados, os SFH do CHCB adotaram a utilização de pictogramas indicativos da sua toxicidade usando o simbolismo das cores verde, amarelo e vermelho. Estes pictogramas são sempre utilizados sendo exceções os manipulados que se destinam a ser dispensados em ambulatório já que poderiam ser mal interpretados.

Antes de seguirem para os serviços ou para o setor de ambulatório, todos os manipulados são validados pelo farmacêutico que verifica não só as características organoléticas do manipulado mas também o cumprimento dos procedimentos de preparação estabelecidos.

#### 5.4. Purificação da água para preparação de manipulados

Para a preparação de manipulados não estéreis de uso externo, os SFH possuem dois purificadores de água. A água neles purificada possui uma validade máxima de apenas 24 horas, pelo que toda a água purificada deve possuir um registo da hora e data em que foi produzida. Apesar deste prazo de validade, é aconselhável que a água seja preparada imediatamente antes da sua utilização, minimizando o risco de contaminação.

Semestralmente é realizada, por uma empresa externa e especializada, a análise da qualidade da água produzida nos purificadores.

Embora esta água seja considerada como apta para utilização em manipulados de uso interno, no CHCB a água utilizada para tal efeito é a água destinada a preparações injetáveis, comercializada pela indústria farmacêutica, assegurando assim uma maior segurança e pureza de tais manipulados.

#### 5.5. Reembalagem

A reembalagem de medicamentos tem como objetivo garantir a existência do medicamento na dose prescrita de forma individualizada, ou seja, na dose de medicamento que não necessite de mais manipulações para ser administrada. Tal procedimento permite reduzir o tempo de enfermagem dedicado à preparação da medicação a administrar, reduzir os riscos de contaminação do medicamento, reduzir os erros de administração contribuir para uma maior economia. Para tal, é fundamental que a reembalagem garanta a identificação adequada do medicamento reembalado (nome genérico, dose, lote, prazo de validade) e o proteja dos agentes ambientais [12,13].

Para a realização da reembalagem, o CHCB dispõe de duas máquinas de embalagem, uma totalmente automática (FDS) e outra semiautomática (Máquina Semiautomática de Reembalagem - MSAR), ambas numa sala própria destinada apenas à execução desta tarefa.

O sistema FDS está munido de várias cassetes onde são colocados comprimidos ou cápsulas (sempre na sua forma integral) após serem retirados dos seus *blisters* originais, desde que não

sejam citotóxicos ou fotossensíveis. Depois de serem reembalados por este sistema, o prazo de validade do medicamento é alterado para um máximo de 6 meses. Exceção ocorre quando a validade do medicamento de origem é inferior a 6 meses, devendo esta ser ajustada. Devido aos ajustes a ter em conta na validade, as cassetes devem ser apenas reabastecidas quando se encontrarem totalmente vazias, de forma a não ocorrer mistura de lotes ou validades.

Sempre que a FDS é recarregada, toda a informação acerca dos fármacos introduzidos é guardada, guardando-se a cartonagem que lhes pertencia. No fim do dia o farmacêutico verifica as não conformidades no carregamento da FDS comparando o relatório gerado pela mesma com a informação presente na cartonagem guardada. Mais não conformidades são também controladas, nomeadamente as condições da manga (com os respetivos medicamentos) que emerge da FDS. Todas as não conformidades que sejam encontradas devem ser registadas para posterior análise por parte do setor da qualidade.

Para a reembalagem de comprimidos fracionados, nomeadamente  $\frac{1}{2}$  e  $\frac{1}{4}$ , é utilizada a MRSA. Esta máquina semiautomática é bastante útil também na reembalagem de medicamentos fotossensíveis, pois a manga que dela emerge possui uma coloração amarelada que confere proteção à luz.

## 6. Farmácia Clínica

O conceito de farmácia clínica tem por base o desenvolvimento de uma atividade farmacêutica centrada no doente, com o objetivo de otimizar a terapêutica farmacológica promovendo a cura e/ou prevenção da doença.

A sua implementação passa pela inclusão do farmacêutico numa equipa multidisciplinar, devendo parte do seu tempo de trabalho ser desenvolvido nos serviços clínicos, junto do doente e dos outros profissionais de saúde. Utilizando os seus conhecimentos de farmacodinâmica, farmacocinética, interações, monitorização da adesão e dos resultados da terapêutica, o farmacêutico traz um contributo significativo:

- Na elaboração do plano terapêutico;
- No desenvolvimento e implementação de protocolos clínicos;
- Em ações de formação sobre a utilização racional dos medicamentos [10].

No CHCB a vertente de farmácia clínica está presente através da realização de diversas atividades que vão desde o acompanhamento da visita médica, disponibilização de informação de medicamentos a diferentes profissionais de saúde e a participação do farmacêutico na tão vasta área da farmacocinética clínica.

## 6.1. Acompanhamento da visita médica

As visitas médicas são realizadas por uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, farmacêuticos, enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos. Como objetivo desta visita está o seguimento e avaliação do doente dependendo da sua condição clínica, antecedentes e prognóstico. Esta participação na equipa multidisciplinar permite que o farmacêutico emita a sua opinião acerca da terapêutica instituída ao doente (posologia, forma farmacêutica e via de administração), colabore na prevenção e deteção de efeitos secundários, interações farmacológicas, estados de desnutrição ou de carências nutricionais e participa na vigilância do cumprimento de protocolos terapêuticos instituídos ou na deteção da necessidade da sua implementação [14].

Para além da participação concreta na visita médica, o farmacêutico presta também auxílio ao pessoal da enfermagem de alguns serviços clínicos ao dirigir-se a estes para prestar a informação que seja necessária.

## 6.2. Farmacocinética Clínica

A farmacocinética permite estudar a evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação. A aplicação da farmacocinética ao controlo terapêutico individualizado é orientada por determinações analíticas de concentrações séricas de fármaco e tem como objetivo a individualização posológica dos tratamentos de modo a obter uma eficácia terapêutica máxima com incidência mínima de efeitos adversos. Existem fármacos cuja monitorização é de extrema importância por terem uma estreita margem terapêutica como é caso da vancomicina e dos aminoglicosídeos, ambos monitorizados no CHCB.

No CHCB o processo de farmacocinética clínica inicia-se com um pedido por parte do médico através do preenchimento de um impresso próprio para o efeito. Torna-se importante referir que o ato de monitorização pode ser proposta também pelo farmacêutico.

O doseamento sérico em si é realizado pelo laboratório de patologia clínica sendo que a posterior análise e interpretação é realizada pelo farmacêutico. Esta análise de resultados é feita com a ajuda de um programa informático (*Abbottbase PK System*) que calcula os parâmetros farmacocinéticos relativos a um doente específico, parâmetros estes que permitem construir o regime posológico individual mais adequado.

Após a análise de dados e posteriores conclusões, os dados são enviados para o médico através do preenchimento de um impresso, ficando uma cópia arquivada no SFH.

### 6.3. Informação sobre medicamentos

A atividade de informação é uma tarefa complexa que exige uma seleção e avaliação prévia e cuidada da informação a ser cedida. O objetivo principal desta atividade é promover um uso eficaz, económico e seguro de medicamentos ou outros produtos farmacêuticos através da cedência de informação de forma ativa ou ainda sobre a forma de aconselhamento.

A informação em si pode ser solicitada tanto por outros profissionais de saúde como por doentes (no setor de dispensa em ambulatório). Sempre que o farmacêutico recebe um pedido de informação deve, em primeiro lugar, definir exatamente qual é a questão e os seus objetivos associados através do diálogo com quem colocou a questão. Deve também certificar-se que, antes de responder, tem na sua posse toda a informação necessária (obtida em bibliografia adequada) para fornecer o esclarecimento de uma forma clara e objetiva. A informação deve então ser enviada, ou transmitida verbalmente a quem a solicitou, sendo que deve sempre ser anexada a documentação na qual o farmacêutico se baseou para preparar as suas respostas.

No CHCB, os serviços farmacêuticos possuem um programa informático que permite registar cada informação que é fornecida, bem como quais foram as questões efetivamente colocadas e as respostas dadas. Este sistema de informação torna-se bastante útil não só por funcionar como um acesso fácil a todas as informações que foram previamente cedidas, mas também por permitir que os restantes membros dos SFH consultem as informações, diminuindo o tempo de resposta.

Para além desta informação que é cedida por resposta a uma questão efetuada, existem situações em que o farmacêutico intervém de forma proactiva, fornecendo ele mesmo informações ou sugerindo alguma alteração que maximize o efeito terapêutico ou minimize os efeitos adversos. Nestas situações, o médico responsável é contactado e a sugestão do farmacêutico é proposta podendo resultar numa intervenção caso a sugestão seja aceite. Todas as intervenções que são aceites são registadas informaticamente, anotando qual o farmacêutico responsável pela mesma, qual a intervenção que se realizou e se esta possuiu impacto financeiro, tornando assim evidente o importante papel do farmacêutico hospitalar não só perante a terapêutica dos doentes mas também ao nível do funcionamento de todo o hospital.

No CHCB existe ainda uma terceira forma de prestação de informação, esta sob o formato de folhetos informativos a serem fornecidos ao doente. Estes folhetos são também elaborados pelos farmacêuticos e visam complementar as bulas que acompanham os medicamentos que muitas vezes são tidas em esquecimento por parte dos doentes, quer por serem demasiado extensas, quer por serem redigidas numa linguagem que por vezes se torna inapropriada. Assim sendo, os folhetos contemplam diversos tipos de informação, por exemplo: a forma administrar os medicamentos, efeitos adversos, interações medicamentosas e com alimentos, como proceder em caso de esquecimento e condições de conservação.

## 7. Ensaio Clínicos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 46/2004 de 19 de agosto, um ensaio clínico é definido como "qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a sua respetiva segurança ou eficácia" [15].

No CHCB são realizados ensaios clínicos em que participam dois farmacêuticos em tempo parcial, estando responsáveis por participar nas reuniões de início dos ensaios, organizar a documentação necessária e exigida por lei para cada ensaio e ainda fazer a gestão de toda a medicação experimental. Para a realização desta gestão, os SFH encontram-se munidos de uma sala específica onde são arquivados todos os registos relativos aos ensaios que se encontram a decorrer. É também nesta sala que se faz a dispensa da medicação referente a esses ensaios.

Para o armazenamento da medicação existe um armário destinado a este efeito que se encontra no armazém 10. Se se der o caso de serem medicamentos que necessitem de condições de armazenamento especial (nomeadamente o frigorífico) existe uma área reservada a ensaios clínicos no frigorífico do armazém.

Para que se possa iniciar um ensaio clínico no CHCB é necessária a realização de uma reunião com o promotor que possui a autorização prévia do INFARMED. Nessa mesma reunião é fornecida toda a documentação necessária e são conhecidos todos os procedimentos associados ao ensaio no que toca à receção, dispensa e devolução da medicação. O farmacêutico é o responsável por receber e armazenar a medicação relativa ao ensaio de acordo com as condições de conservação recomendadas, devendo sempre informar o promotor aquando desta receção.

No ato da dispensa da medicação, o farmacêutico é também o responsável por fornecer informação sobre a posologia e por garantir que o doente entende as instruções do ensaio, nomeadamente no que toca à devolução da medicação não utilizada. É com esta devolução que o farmacêutico pode avaliar a *compliance* do doente. A medicação devolvida é então armazenada em local apropriado para que seja posteriormente recolhida pelo promotor.

Todas as informações recolhidas em qualquer fase do procedimento referente à realização dos ensaios clínicos são registadas num ficheiro informático criado pelos farmacêuticos responsáveis, permitindo assim uma melhor partilha e articulação da informação entre eles.

## 8. Farmacovigilância

O farmacêutico, sendo um profissional de saúde tem como responsabilidade não só a correta dispensa de medicamentos assegurando-se da total compreensão por parte do doente acerca da mesma mas também de participar ativamente na vigilância do doente, notificando reações adversas inesperadas sempre que estas aconteçam.

Em resposta a esta situação, Portugal tem implementado o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) regulamentado pelo INFARMED que permite a notificação de reações adversas medicamentosas (RAM) por parte dos profissionais de saúde.

Devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves (mesmo as já descritas), todas as suspeitas de reações adversas não descritas (desconhecidas até à data) mesmo que não sejam graves e todas as suspeitas de aumento de frequência de RAM, tanto graves como não graves [16].

Para se proceder a uma notificação deve ser preenchido um impresso *standardizado* pelo INFARMED (representado no anexo IX) e enviado para o SNF. Deve ser também tirada uma cópia para ser enviada à CFT que analisa todas as RAM que são notificadas pelo hospital. Para além do envio direto do impresso, a RAM pode ser também notificada através de *fax*, telefone ou *e-mail*.

## 9. Comissões técnicas

Os farmacêuticos hospitalares, para além de todas as funções já descritas ao longo deste relatório, são parte integrante de várias comissões técnicas presentes no hospital, nomeadamente: a comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Controlo de Infecção e Comissão de Ética para a Saúde.

Estas comissões encontram-se bem regulamentadas quanto à sua missão e constituição, sendo esta regulamentação seguida pelo CHCB. No anexo X encontra-se representada a regulamentação existente para estas comissões nomeadamente no que toca aos dois pontos referidos.

## 10. Certificação e qualidade

Falar em qualidade em saúde é sempre alvo de interpretações múltiplas pois, neste caso, qualidade não é definida nos mesmos termos que noutros setores. Ainda assim, de qualidade em saúde pode-se entender-se uma prestação de cuidados acessíveis e equitativos, com um nível profissional ótimo, que tenha em conta os recursos disponíveis e consiga a adesão e satisfação dos utentes [17].

Quanto à certificação esta pode definir-se como um conjunto de atividades desenvolvidas por organismos independentes com o objetivo de atestar publicamente, por escrito, que

determinado produto, processo ou serviço está em conformidade com os requisitos especificados. Estes requisitos podem ser nacionais, estrangeiros ou internacionais [18].

No CHCB todas as atividades desenvolvidas estão sob acreditação pela ISO 9001/2008 e JCI [19, 20]. Durante o meu período de estágio, tive a possibilidade de presenciar uma semana de auditorias realizadas pela JCI que decorreram no CHCB de 4 a 8 de fevereiro, de onde resultou um resultado positivo.

Para além da certificação internacional e com vista a cumprir os padrões de qualidade esperados num hospital acreditado, os SFH do CHCB possuem, para cada setor, indicadores de qualidade e objetivos a atingir, adotados como um procedimento interno. Os objetivos diferem dos indicadores de qualidade no sentido em que existe uma meta numérica (na maioria das vezes percentual) que determina se o objetivo foi ou não cumprido dependendo se se atingiu ou não essa meta. Tanto os objetivos como os indicadores de qualidade permitem um controlo dos serviços prestados, visando uma melhoria contínua de todos os setores presentes nos SFH.

No anexo XI encontram-se representados os indicadores de qualidade e objetivos para cada setor dos SFH do CHCB.

## 11. Experiência pessoal e Conclusão

A minha passagem pelo CHCB permitiu-me ter contato com a realidade profissional da farmácia hospitalar, área menos abordada durante o MCF, enriquecendo assim a minha formação académica. Durante todo o estágio foi-me dada autonomia suficiente para me sentir um membro integrante da equipa dos SFH, contando sempre com o auxílio e orientação de todos os elementos da mesma.

Durante as semanas que estive afeta ao setor de ambulatório tive a oportunidade de assistir e auxiliar na dispensa de medicação a doentes provenientes de diferentes consultas externas do hospital, bem como assistir ao aconselhamento farmacêutico que por muitas vezes se mostrou crucial para a correta *compliance* dos doentes. Particpei também na validação diária das receitas, na conferência e armazenamento do *stock* pertencente ao armazém 20 e ainda na preparação da medicação a ser enviada por correio.

Ainda neste setor surgiu a oportunidade de realizar um panfleto informativo com informação acerca da correta utilização da medicação para esclerose múltipla, agrupando diversas informações importantes que muitas vezes são dadas de forma verbal pelos farmacêuticos do setor de ambulatório. Este panfleto encontra-se representado no anexo XII.

No setor de farmacotécnica tive acesso a uma componente mais prática do estágio. Para além de ter assistido à validação e interpretação da prescrição médica tive a oportunidade de preparar a pré-medicação dos doentes e auxiliei na preparação da QT, nomeadamente na preparação dos rótulos e preparação dos tabuleiros a colocar no *transfer*.

Tive também a oportunidade de preparar várias bolsas aditivadas de forma autónoma e acompanhar a preparação de manipulados não estéreis. Visitei ainda o Hospital Dia onde os doentes realizam os tratamentos de QT, onde me foi apresentada toda a equipa de enfermagem que acompanha diariamente os doentes, contribuindo mais uma vez para a minha integração em toda a dinâmica do funcionamento deste setor.

Na minha passagem pela área da distribuição em dose unitária contactei com uma vertente que me permitiu aplicar muitos conhecimentos de terapêutica que fui adquirindo ao longo dos 5 anos de curso. Ao acompanhar a validação diária das prescrições médicas, fui contactando com diversas patologias, tentando sempre relacionar a medicação associada com a patologia em questão. Particpei diariamente e de forma ativa na conferência das cassetes de dose unitária bem como na preparação de pedidos urgentes.

Foi neste setor que tive também a oportunidade de acompanhar a visita médica contactando de perto com a realidade dos doentes e sua terapêutica. Após as visitas era-me sempre incentivada a procura de informação sobre a medicação abordada, permitindo-me consolidar vários conhecimentos, nomeadamente na área da antibioterapia hospitalar. É claro que, para além da consolidação de conhecimentos pré-existentes, estas visitas médicas permitiram-me contactar com novas patologias como foi o caso (entre outras) do quilotórax, uma causa rara de derrame pleural que possui um diagnóstico usualmente complicado.

Por fim, mas não menos importante, o armazém. Foi durante a passagem pelo armazém que fui confrontada com a importância de uma organização meticulosa. Realizei contagens de *stock*, arrumei diariamente diversos medicamentos, participei na receção e conferência de encomendas diárias que chegavam ao armazém e participei ainda na reposição da medicação nos sistemas Pyxis™. Tive também a oportunidade de satisfazer diversos pedidos de reposição de *stock* ao nível da distribuição tradicional, bem como colaborar no carregamento dos carros destinados aos diversos serviços clínicos aquando da reposição de *stocks* nivelados.

Foi ainda durante a semana que estive afeta ao setor de armazém que tomei conhecimento do processo de aquisição dos produtos farmacêuticos bem como de toda a logística e gestão envolventes.

Durante o estágio não foi descorado o conceito de formação contínua e, como tal, tive a oportunidade de assistir a várias palestras e sessões clínicas que aconteceram no CHCB, aumentando o meu conhecimento em várias temáticas.

Em suma, os SFH têm um papel de extrema importância na elaboração de uma política de uso racional de medicamentos, permitindo garantir a qualidade e segurança da terapêutica bem como assegurar que esta qualidade é suportada por uma relação benefício-custo favorável. Como o doente é o beneficiário das ações do farmacêutico, a assistência farmacêutica deve também ser um complexo de atitudes, comportamentos, compromissos, valores éticos, funções, conhecimentos e responsabilidades [21]. Assim penso que a formação que adquiri durante o meu período de estágio foi essencial não só como preparação para o futuro mercado de trabalho onde os conhecimentos em áreas especializadas como a da farmácia

hospitalar são uma mais-valia, mas também como crescimento pessoal como futura profissional de saúde instruindo-me com valores como responsabilidade, empatia e ética imprescindíveis ao exercício da profissão farmacêutica.

## 12. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
2. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (1999) Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.
3. Manual da Farmácia Hospitalar (2005) Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde.
4. Procedimentos operativos e procedimentos internos. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, EPE.
5. Comparticipação de medicamentos de uso Hospitalar. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Hospitalar](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar). Consultado a 14 de fevereiro de 2013.
6. Despacho n.º 18419/2010. 2ª Série. N.º 239 de 13 de dezembro de 2010. Dispensa e utilização de medicamentos prescritos a doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas.
7. Circular Normativa nº01/cd/2012. 31 de novembro de 2012, Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. INFARMED
8. Despacho n.º 1051/2000. Diário da República. 2ª Série. N.º 251 de 30 de outubro de 2000. Registo de Medicamentos derivados do plasma.
9. Portaria n.º 981/98. Diário da República. 2ª Série. N.º 216 de 18 de setembro de 1998. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.
10. Boas Práticas na Área do Medicamento Hospitalar. Administração Central do Sistema de Saúde. Disponível em [http://www.acss.minsaude.pt/Portals/0/Projectos/Programa\\_Medicamento\\_Hospitalar](http://www.acss.minsaude.pt/Portals/0/Projectos/Programa_Medicamento_Hospitalar). Consultado a 15 de fevereiro de 2013.
11. Implementação de uma Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos num Hospital Central Universitário. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/84DD04DA-403B-4536-83D8>. Consultado a 17 de fevereiro de 2013.
12. Brou M.H., Feio J., Mesquita E., et al. (2005) Manual da Farmácia Hospitalar, 1st ed. Lisboa: Ministério da Saúde; 43-46.
13. Recomendaciones de la S.E.F.H. sobre reenvasado de medicamentos sólidos y líquidos orales (1997) Boletín Oficial de la S.E.F.H. tomo XXI, 80, abril-junio.
14. Manual de Apoio ao Estágio de Licenciatura - Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar (2002) Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia, Lisboa.

15. Ensaios Clínicos. Infarmed. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/ENSAIOS\\_CLINICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS). Consultado em 24 de março de 2013
16. Boletim de Farmacovigilância. INFARMED. Volume 13. Número 2. 2º Trimestre 2009.
17. Campos L., Saturno P., Carneiro A. (2010) A qualidade dos cuidados e dos serviços. Plano nacional de saúde 2011-2016. Alto Comissariado da Saúde.
18. Rodrigues M.L. & Tuma I.L. (2011) Certificação em Farmácia Hospitalar. Farmácia Hospitalar. Número 14-junho/julho/agosto.
19. Padrões de Acreditação da Joint Commission International para Hospitais. 4ª edição. janeiro 2011
20. ISO 9001:2008 - Norma Portuguesa, Sistemas de gestão da qualidade. novembro 2008.
21. Dantas, S.C.C. Farmácia Hospitalar: Farmácia e Controle das Infecções Hospitalares. Pharmacia Brasileira n.º 80, fevereiro/março 2011.

# Capítulo III - Relatório de estágio na Farmácia Sant'Ana - Vertente de Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

A Farmácia Comunitária afigura-se como um local de primazia para observar a importância da profissão farmacêutica perante a sociedade. As funções assumidas pelo farmacêutico na sociedade portuguesa traduzem-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento. O aconselhamento sobre o uso racional dos fármacos e a monitorização dos utentes inscrevem-se na necessidade de encontrar formas mais coerentes de funcionamento do sistema de saúde em Portugal e no Mundo [1].

A farmácia, ao apresentar-se como uma entrada acessível no Sistema de Saúde, é muitas vezes a primeira escolha dos doentes face a impossibilidades financeiras ou falta de disponibilidade. Como tal, esta deve reconhecer a responsabilidade que a ela é afeta e contribuir para a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos inerentes à sua utilização. Assim a farmácia pode ser considerada, para além de um estabelecimento de saúde, como uma entidade prestadores de serviços de interesse público [2].

É em situação de estágio que os alunos de Ciências Farmacêuticas têm o seu primeiro contacto com o que significa ser um Farmacêutico Comunitário e se deparam com situações que, além de permitirem uma aplicação dos conhecimentos adquiridos a nível académico, os preparam para o futuro como profissionais de saúde.

Através deste relatório pretendo transmitir não só os conhecimentos técnico-científicos que adquiri, mas também a minha experiência pessoal através do relato de situações particulares que sucederam ao longo das 13 semanas que ingressei na equipa de trabalho da Farmácia Sant'Ana.

## 2. Organização da Farmácia Sant'Ana

### 2.1. Localização e caracterização

A farmácia Sant'Ana encontra-se localizada na freguesia da Boidobra, uma das freguesias da cidade da Covilhã. Encontra-se inserida no centro comercial Covilhã *Shopping* que se encontra, por sua vez, em frente ao hospital. A farmácia funciona em horário alargado,

estando aberta todos os dias das 9 às 22 horas ininterruptamente, incluindo domingos, feriados e dias festivos.

Todas estas características tornam a farmácia Sant'Ana muito particular no que toca aos doentes que a visitam. Por um lado, ao estar localizada numa pequena freguesia, serve uma população mais idosa onde a medicação assenta sobretudo em medicação crónica. Por outro lado, ao estar inserida no centro comercial em frente ao hospital dá resposta a muitos doentes que a visitam de passagem, após a saída da urgência por exemplo.

Também ao possuir um horário de funcionamento ininterrupto até às 22 horas possui uma maior afluência de pessoas no horário considerado pós-laboral para a maioria dos utentes.

## 2.2. Espaço físico da farmácia (instalações)

### 2.2.1. Espaço Interior

Uma farmácia, sendo um local de prestação de cuidados de saúde e serviços variados, deve dispor de diversas áreas individualizadas de acordo com as características que o serviço requer.

Qualquer farmácia do País é sujeita a um regulamento que determina quais as áreas consideradas obrigatórias a existir na mesma, estando esta informação disponível no Decreto-Lei 307/2007 de 31 de agosto. Estas áreas incluem a sala de atendimento ao público, o armazém, o laboratório e as instalações sanitárias [3].

Na farmácia Sant'Ana estão presentes as seguintes divisões:

#### Área de Atendimento

É nesta área que os utentes aguardam a sua vez, dispondo de vários medicamentos e/ou produtos não sujeitos a receita médica em exposição, dando ao utente a autonomia para escolher com privacidade, dispondo sempre da ajuda do farmacêutico se assim o desejar. Estes produtos estão expostos em estantes dispostas forma circular e estão sujeitos a mudanças por vários fatores como é caso da sazonalidade. Esta área está munida de 3 balcões de atendimento individualizado e de um sistema de senhas que facilita a organização dos utentes em horas mais movimentadas.

Atrás dos balcões de atendimento existem diversos armários e prateleiras de arrumação. Ao nível dos armários encontram-se armazenadas as pomadas (tanto de venda livre como sujeitas a receita médica) organizadas por ordem alfabética de nome comercial. Nos restantes armários encontram-se armazenados os xaropes, medicamentos ginecológicos e intestinais e ainda existe um armário um pouco mais diversificado onde se armazenam alguns suplementos alimentares entre outros produtos.

As prateleiras, por estarem ao nível dos olhos, chamam a atenção para os produtos que contêm, sendo que a maior parte deles são produtos com grande rotatividade. Nestas

encontram-se medicamentos para estados gripais, xaropes para a tosse, chás e comprimidos com propriedades laxativas, complexos vitamínicos, medicamentos de aplicação auricular, entre outros. No anexo XIII encontra-se esquematizada a área de atendimento da farmácia.

#### Gabinete de atendimento personalizado

O gabinete de atendimento personalizado é uma extensão da área de atendimento ao público, sendo acessível através de uma porta, garantindo esta a privacidade dos utentes. Neste gabinete são realizadas consultas de nutrição e administração de injetáveis, e faz-se também a medição de parâmetros bioquímicos como o Colesterol Total e Glicémia.

#### Local destinado à receção de encomendas

Na área da receção de encomendas processa-se grande parte do trabalho de uma farmácia que não é visível para os utentes.

É aqui que se processam todos os pedidos e receções dos diversos tipos de encomendas, bem como se armazena a maioria dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Para a realização destas funções estão presentes: um armário de gavetas deslizantes onde se armazenam os medicamentos bem como um frigorífico para medicamentos sujeitos a condições de armazenamento especiais.

Esta área dispõe também de um computador cuja função principal é a gestão de encomendas e que se encontra munido de um leitor de códigos de barras (para dar a entrada dos produtos que chegam à farmácia) e de uma impressora de códigos de barras (para a etiquetagem dos produtos que não vêm marcados). Dispõe também de uma impressora de uso geral.

#### Laboratório

A presença do laboratório na farmácia comunitária torna-se essencial não só para dar respostas às preparações de medicamentos manipulados prescritas pela classe médica, mas também para as reconstituições extratemporâneas que, embora de fácil preparação, requerem a existência de um conjunto de condições apropriadas.

Para tal o laboratório está munido de bancadas, um lavatório, um exaustor e armários de armazenamento de matérias-primas e material de laboratório. Este material consiste em provetas graduadas, pipetas, almofarizes de porcelana e vidro e ainda espátulas e tábua de espatulação para a preparação de pomadas. Numa prateleira elevada encontra-se ainda arquivada a documentação e informação científica que será abordada adiante.

#### Armazém

Para além do local de armazenamento que se encontra presente na área de receção de encomendas, a farmácia possui (num piso superior) um pequeno armazém organizado por

gamas e por ordem alfabética de nome comercial. Neste armazém encontram-se os medicamentos/produtos que, por uma questão de quantidade ou tamanho da cartonagem, não são passíveis de ser armazenados no piso inferior. Todos os produtos que se encontram no armazém (à semelhança dos que estão armazenados nos restantes locais da farmácia) encontram-se organizados pelo sistema FEFO - *First Expire, first Out*.

### Escritórios

A farmácia Sant'Ana dispõe de dois escritórios localizados lado a lado no piso superior. Um deles é o escritório da Diretora Técnica, A Dra. Paula Bártolo, onde é desempenhado todo o trabalho relacionado com a gestão da farmácia bem como todo o trabalho burocrático. É também aqui que se realizam as reuniões com os delegados de propaganda médica.

O segundo escritório possui utilidades diversas, funcionando tanto como sala de refeições para os trabalhadores (e estagiários) da farmácia, bem como sala de formações já que consegue acomodar um maior número de pessoas em simultâneo.

Durante o meu estágio assisti a uma formação com um médico veterinário alusiva à proteção dos animais contra parasitas como pulgas e carraças onde foram abordados e explicados os mecanismos de atuação dos produtos disponíveis no mercado para esse fim.

### Sanitários

A farmácia dispõe de uma casa de banho que é utilizada maioritariamente pelos trabalhadores da farmácia mas que está disponível para os utentes se solicitada por motivos aceitáveis.

### Vestiários

Existe também um local destinado a guardar o vestiário e objetos pessoais dos diferentes trabalhadores bem como a guardar a bata ao fim do dia de trabalho.

## 2.2.2. Espaço exterior

Como identificação exterior da farmácia, esta possui a cruz verde luminosa característica de todas as farmácias, que se encontra ligada quando a farmácia está aberta. Existe também um letreiro com a própria designação de "Farmácia" e a identificação da direção técnica.

A farmácia Sant'Ana ao pertencer ao programa Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF) possui também uma faixa identificativa como membro pertencente a este mesmo programa.

A farmácia possui uma montra vidrada com a porta principal situada no centro desta montra, porta esta que faz o acesso ao exterior. Possui ainda uma porta lateral automática que dá acesso ao interior do centro comercial Covilhã *Shopping*.

Ao estar localizada no centro comercial, a farmácia beneficia do parque de estacionamento do mesmo que facilita imenso o acesso a utentes que vêm de passagem e que pretendem ser atendidos com prontidão.

### 2.3. Equipamentos gerais e específicos da farmácia

A farmácia está munida com equipamentos gerais presentes em outros estabelecimentos como ares condicionados, caixas registadoras, computadores, *fax* e telefone. Estes equipamentos são indispensáveis para o funcionamento da farmácia mas não estão relacionados diretamente com a prática da atividade farmacêutica. Para isso existe outro tipo de equipamentos como é caso das balanças, material de laboratório, banho termostaticado, aparelho para determinação de parâmetros bioquímicos e o aparelho geral para medição de tensão arterial, pulsação e peso.

Existem também 3 aparelhos de medição da temperatura e humidade em locais diferentes da farmácia, sendo eles o armazém, o local de receção de encomendas e o frigorífico. Todos os equipamentos específicos presentes na farmácia são obrigatoriamente alvo de manutenções e calibrações periódicas [4].

#### 2.3.1. Programa informático

A farmácia Sant'Ana está munida com o programa informático SIFARMA 2000. Este programa, de uso exclusivo às farmácias associadas à ANF, permite a realização de diversas funcionalidades que garantem o bom funcionamento e organização da farmácia. Entre elas destaca-se a seleção de produtos e fornecedores e respetiva preparação da encomenda, a dispensa de produtos sob várias variantes (com receita, sem receita, venda suspensa) e a pesquisa de medicamentos existentes em *stock* na farmácia bem como dos diversos produtos comercializados no mercado desde que legislados pelo INFARMED.

Uma das funcionalidades do programa que se mostrou bastante útil para mim enquanto estagiária, foi o acesso à informação que está disponível sobre numerosos medicamentos tanto no que toca a dosagens, como contra-indicações e efeitos adversos. Estas informações permitiram-me por várias vezes esclarecer tanto as minhas próprias dúvidas como as dúvidas que me eram questionadas pelos doentes, sobretudo em medicamentos de venda livre sem posologia prescrita.

Para além do SIFARMA 2000, na farmácia encontra-se também instalado o sistema HW4 para controlo de temperatura e humidade que se mantém conectado a um dos computadores, permitindo a consulta e impressão dos dados.

## 2.4. Recursos Humanos

Os recursos humanos numa farmácia são uma das partes fulcrais do funcionamento da mesma. Sendo que um dos atos mais importantes na farmácia comunitária é o atendimento e a relação com os utentes, todos os farmacêuticos ou técnicos de farmácia que estabelecem contacto com os mesmos devem ter como responsabilidade a capacidade de garantir uma relação de empatia, com profissionalismo e preocupação genuína com o bem-estar de cada utente.

O farmacêutico, por ser o profissional de maior responsabilidade na farmácia, deve também reconhecer as suas limitações e delegar tarefas aos restantes profissionais presentes, certificando-se do bom desempenho das mesmas.

Na farmácia Sant'Ana estão presentes 3 farmacêuticos, o Dr. João Silva (Farmacêutico substituto do Grau II), a Dra. Alexandra Abreu (Farmacêutica substituta do Grau I) e a Diretora Técnica, a Dra. Paula Bártolo.

Como técnicos de farmácia estão presentes a Rute Valentim (Técnica Auxiliar de Farmácia do Grau III), a Ana Cláudia Justino (Técnica Auxiliar de Farmácia) e o Tiago Matas (Técnico de Farmácia do Grau III).

Devido ao horário alargado da farmácia os trabalhadores intercalam-se por turnos, estando sempre presente pelo menos um farmacêutico na farmácia.

Para além dos trabalhadores diretamente relacionados com a atividade farmacêutica estão presentes o Dr. António Abrantes, responsável pela contabilidade; a D. Marilza, responsável pela limpeza diária da farmácia e ainda enfermeira Maria José Carrega que realiza a administração de injetáveis e alguns serviços na área de enfermagem.

### 2.4.1. Funções do Diretor Técnico e seus substitutos

A Dra. Paula Bártolo, como Diretora Técnica, desempenha um conjunto vasto de funções com extremo profissionalismo e conhecimento. Apesar de possuir apenas 4 anos de experiência em Farmácia Comunitária (possuindo mais de 20 anos de experiência como farmacêutica hospitalar) desempenha um trabalho incansável em todas as vertentes da farmácia e garante um ambiente de companheirismo entre todos os funcionários. As funções de um diretor técnico encontram-se legisladas pelo Decreto-Lei 307/2007 de 31 de agosto e correspondem a:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;

- Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um provisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica [3].

### 3. Informação e documentação científica

Independentemente da vertente desempenhada pelo farmacêutico, este deve cumprir o seu dever como profissional de saúde de se manter informado a nível científico sendo assim capaz de fornecer informação atualizada e fidedigna. Contudo, nos dias de hoje, os profissionais de saúde são bombardeados com informação de diversas fontes, tornando-se cada vez mais importante saber selecionar a informação de interesse.

Segundo o Decreto-Lei 307/2007 de 31 de agosto, a farmácia é obrigada a ter como fontes de informação a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico.

Para além destes, a farmácia Sant'Ana possui ainda o Formulário Galénico Português, o Índice Nacional Terapêutico, o *Simposium* Terapêutico, um Dicionário de Termos Médicos, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos e ainda o Regimento Geral de Preços e Manipulações, bem como os Acordos de Legislação Farmacêutica.

De um ponto de vista prático, o próprio SIFARMA 2000 pode ser considerado como uma fonte de informação útil para ser utilizada de forma acessível e rápida em situações de atendimento ao público, por exemplo.

### 4. Medicamentos e outros produtos de saúde

#### 4.1. Definições

Existem diversas definições presentes no Estatuto do Medicamento, n.º 176/2006 de 30 de agosto, que considero conveniente mencionar neste relatório ressaltando a diferença entre as várias designações usadas indiferenciadamente no dia-a-dia pelos utentes da farmácia:

- 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;

- Medicamento de referência - Medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;
- 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;
- Fórmula magistral - Qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado;
- 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 [5].

Torna-se também necessário distinguir os medicamentos dos restantes produtos de saúde. Um produto de saúde pode ser usado para auxiliar a terapêutica mas não possui na sua composição qualquer substância ativa com propriedades terapêuticas.

#### 4.2. Sistemas de classificação de medicamentos

Para a pesquisa de medicamentos e outros produtos de saúde, na farmácia comunitária recorre-se essencialmente a 3 sistemas de classificação de medicamentos, sendo eles a classificação ATC, a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica.

Relativamente à classificação ATC, esta incide na classificação dos fármacos em diferentes grupos de acordo com os órgãos ou sistemas nos quais atuam e com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Este sistema de classificação é um dos presentes no SIFARMA 2000.

A classificação farmacoterapêutica é a classificação adotada pelo Prontuário Terapêutico e pelo Índice Nacional Terapêutico e classifica os fármacos de acordo com o seu objetivo terapêutico.

Por fim, a classificação por forma farmacêutica agrupa aos fármacos consoante a sua forma farmacêutica final e é a classificação apresentada na Farmacopeia Portuguesa.

### 4.3. Medicamentos e outros produtos existentes na farmácia

A farmácia Sant'Ana, por ser uma farmácia complexa ao nível do tipo de utentes que a procuram, tenta oferecer uma vasta gama de produtos medicamentosos (e não só) que possa responder eficazmente a uma procura variada.

Para além dos medicamentos, quer de referência quer genéricos, dispõe da capacidade de realização de preparações officinais e magistrais. Adicionalmente dispõe de medicamentos homeopáticos, produtos fitoterapêuticos, produtos para alimentação especial e dietéticos, uma vasta gama de produtos de dermocosmética, dispositivos médicos e ainda medicamentos para uso veterinário.

## 5. Aprovisionamento e armazenamento

As escolhas dos produtos a ter em *stock* numa farmácia não são fáceis e requerem uma extensa experiência e saber por parte do farmacêutico. Existem inúmeros fatores que se devem ter em conta na escolha dos produtos a adquirir que vão desde características do produto, como a sua rotatividade e preço, até características da farmácia como a sua localização ou o espaço que possui para o armazenamento.

Ainda assim, para o bom funcionamento da farmácia, tem que existir uma gestão cuidada dos *stocks* presentes para que se consiga encontrar um equilíbrio entre o que é economicamente viável e a capacidade de dispensar a extensa panóplia de medicamentos solicitada pelos doentes

### 5.1. Gestão de encomendas

Para agilizar o processo de encomendas, o SIFARMA 2000 funciona como uma ferramenta indispensável pois permite estabelecer, para cada produto, um valor de *stock* mínimo e máximo. Quando determinado produto atinge o valor mínimo de *stock*, entra automaticamente para a lista de produtos da encomenda diária, sendo a quantidade proposta a encomendar a necessária para atingir o *stock* máximo. É claro que esta automaticidade fornecida pelo programa funciona apenas como um auxílio à realização da encomenda pois esta deve ser cuidadosamente analisada produto a produto. Por exemplo, faz sentido que nos meses de primavera o reforço de anti-histamínicos seja maior, devendo esta classe de medicamentos manter-se num *stock* mais elevado. Por outro lado, no inverno, a quantidade de protetores solares que se encomenda é, por razões óbvias, muito inferior à quantidade encomendada em época balnear.

Uma outra situação em que os *stocks* mínimos são alterados refere-se aos dias em que a farmácia se encontra de serviço, onde tem que existir um reforço de determinados medicamentos considerados urgentes.

Um outro tipo de encomendas realizadas são as pedidas por telefone. Neste caso, as encomendas não são geradas pelo programa sendo que se tratam de pedidos pontuais (por exemplo quando um doente solicita um genérico de um laboratório que, naquele momento, não se encontra em *stock* na farmácia) tendo que ser geradas de forma manual. Durante o meu estágio, a farmácia atualizou um dos seus procedimentos passando a realizar encomendas instantâneas, outra funcionalidade do SIFARMA 2000. Estas passaram a substituir (em alguns casos) as encomendas via telefone minimizando o tempo de espera para os utentes.

## 5.2. Seleção de fornecedores

A farmácia pode fazer o seu abastecimento através de duas formas, através de compras diretas aos fabricantes, ou através de distribuidores grossistas sendo estes os principais fornecedores de uma farmácia já que permitem entregas diárias (em horário estabelecido) de pequenas quantidades de produto.

A farmácia Sant'Ana possui, como principais fornecedores a ALLIANCE HEALTHCARE, a PLURAL e a COOPROFAR.

Os critérios de seleção de um fornecedor são bastante complexos e requerem uma experiência vasta aquando da análise dos diversos parâmetros que diferenciam um fornecedor de outro. Entre os diversos fatores a considerar encontram-se: a rapidez com que entregam os produtos, a eficácia da entrega dos mesmos, as facilidades que oferecem no pagamento bem como os descontos ou bonificações que realizam, a facilidade com que realizam devoluções de produtos, entre outros.

## 5.3. Receção de encomendas

Diariamente são rececionadas várias encomendas, diferindo a hora da entrega com os diferentes fornecedores.

Todas as encomendas vêm acompanhadas de uma fatura (ou guia de remessa nalguns fornecedores) que é enviada em duplicado. O duplicado é utilizado para realizar a conferência de todos os produtos que foram enviados e o original é arquivado. Todos os meses (ou quinzenalmente) cada fornecedor envia à farmácia uma fatura detalhada com os produtos que foram adquiridos nesse mês, sendo esta fatura a utilizada para fins de contabilidade e não as faturas diárias.

Em todas as faturas que são recebidas pela farmácia deve constar a identificação do fornecedor, a identificação da farmácia a que se destina, o número da fatura/guia de remessa bem como a data e a hora de emissão. No que toca aos produtos, esta deve possuir o código identificativo de cada produto bem como a respetiva designação, a quantidade encomendada e a que foi efetivamente enviada, o preço de venda à farmácia (PVF), o preço de venda ao público (PVP) e imposto sobre o valor acrescentado (IVA) de cada produto.

Durante a receção de cada encomenda é imperativo verificar o número de unidades enviadas de cada produto e se este corresponde à quantidade que foi faturada. Deve também ser dada atenção à existência de produtos de frio (que são transportados em embalagens apropriadas) que devem ser rececionados com maior prontidão.

Para dar entrada da encomenda basta seleccionar no SIFARMA 2000 a encomenda correspondente (caso tenha sido gerada automaticamente), introduzir o número da fatura e picar produto a produto com o leitor óptico, de forma a rastrear qualquer erro que possa estar presente no que toca às quantidades.

#### 5.4.Preços

Para além da verificação que deve ser feita em termos quantitativos e qualitativos aos produtos enviados, também os preços devem ser cuidadosamente analisados. Por defeito, ao picar um produto de uma encomenda, o SIFARMA 2000 apresenta um PVF que pode ou não coincidir com o PVF presente na fatura. Ao atualizar este PVF, o programa apresenta a margem de lucro para a farmácia que é aplicada segundo uma base regressiva e por escalões de preços, sendo que para o último escalão as margens assumem um valor fixo independentemente do preço do medicamento. Estas margens regressivas encontram-se definidas no Decreto-Lei nº 112/2011 e representeadas no anexo XIV [6]. Segundo este mesmo Decreto-Lei, o PVP de um medicamento é composto pelo preço de venda ao armazenista, pela margem de comercialização do distribuidor grossista e do retalhista, pela taxa sobre a comercialização de medicamentos e pelo IVA.

Existem também medicamentos em que a margem é definida pela farmácia. Nestes casos a margem a aplicar sobre o PVF é introduzida manualmente e é gerado um PVP para o produto. No fim de cada encomenda são geradas etiquetas dos produtos cujo PVP é definido pela farmácia para que seja feita a sua correta etiquetagem.

Durante o meu período de estágio foi emitida a portaria nº. 135-B/2013 que veio revogar a portaria nº. 1041-A/2010 que havia estipulado uma dedução no preço máximo autorizado de 6% sobre o valor do PIC (Preço Impresso na Cartonagem) [7].

Ao ser revogada esta portaria fez com que o PMA voltasse a igualar o PIC, como acontecia antes da aprovação da primeira portaria. Estas alterações obrigaram a cuidados redobrados aquando da receção de encomendas já que cada produto deve ser vendido ao PVP correspondente ao PVF a que foi comprado.

#### 5.5.Prazos de validade

Um último aspeto a verificar aquando da receção das encomendas remete para o prazo de validade que se encontra nas embalagens. Quando chega à farmácia um produto que já existe em *stock*, deve verificar-se se as embalagens recém-chegadas possuem um prazo mais longo

ou mais curto do que as existentes. Caso seja mais curto, este deve ser introduzido no programa.

Como procedimento interno, a farmácia identifica os produtos com data de término da validade dentro do ano corrente para que possam ser escoados primeiramente em relação aos produtos com prazo mais longo.

Todos os meses é ainda impressa uma listagem de produtos cuja validade termina nos dois meses seguintes para que esta possa ser confirmada manualmente produto a produto. Caso a validade se mostre maior à que foi indicada no programa, esta data é corrigida. Se a validade terminar efetivamente nos dois meses seguintes, o produto é retirado do *stock* para que possa ser acordada a sua devolução ao fornecedor.

## 5.6. Devoluções

Existem diversas situações em que se justifica a devolução de um medicamento. Entre elas encontram-se os casos de medicamentos enviados com prazo de validade expirado ou a expirar, produtos faturados incorretamente, unidades de um produto em falta ou em excesso e ainda casos em que existe danificação da embalagem durante o transporte.

Para realizar uma devolução, o fornecedor deve ser contactado a fim de se gerar a nota de devolução. Nesta nota de devolução devem constar os produtos a devolver (bem como a razão da devolução) e o número da fatura onde foi faturado o produto. Após ser gerada esta nota de devolução esta deve ser impressa em triplicado, sendo que um exemplar acompanha o produto a ser enviado ao fornecedor e os outros 2 permanecem na farmácia, um deles para efeitos de contabilidade.

Os fornecedores, por sua vez, analisam as notas de devolução e caso estas sejam aceites pode acontecer uma de duas situações: ou é enviada uma nota de crédito com o valor total/parcial do produto ou é enviado um novo produto correspondente ao devolvido.

Caso as notas de devolução não sejam aceites, o produto retoma à farmácia sendo considerado como uma quebra e o valor desta é suportado pela farmácia.

A devolução de produtos por término do prazo de validade ou por solicitações em circulares emitidas pelo INFARMED (casos de retirada de determinados lotes por razões diversas) são processadas da mesma forma.

## 5.7. Armazenamento

Na farmácia Sant'Ana, o armazenamento depende em primeira instância, do medicamento ser ou não, sujeito a receita médica. Tal como referido anteriormente, a maioria dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) encontram-se dispostos pelos 9 expositores presentes na área de atendimento ao público, bem como nas prateleiras que se encontram atrás do balcão. Como também foi referido anteriormente, alguns MSRMs tais como

pomadas, xaropes e soluções orais também se encontram armazenados nesta área em armários específicos, atrás do balcão, não se encontrando expostos.

O armário principal, contendo a maioria dos MSRM, encontra-se na área de receção de encomendas e é constituído por várias prateleiras deslizantes. Nestas encontram-se comprimidos e cápsulas (dispostos por ordem alfabética de DCI), medicamentos injetáveis, sistemas transdérmicos, medicamentos oftálmicos, inaladores, granulados para suspensão, ampolas e soluções orais. Os contraceptivos orais encontram-se também armazenados neste armário, em gavetas individualizadas.

Medicamentos que necessitem de condições de armazenamento especiais encontram-se armazenados num frigorífico que também se encontra no local, com locais pré-determinados e identificados para os diversos medicamentos.

Todos os produtos que, por razões de volume ou quantidades, não consigam ser armazenados neste armário, são remetidos para o armazém da farmácia (localizado no piso superior) e repostos quando necessário.

Em todos os locais de armazenamento da farmácia, além da disposição por ordem alfabética (quer seja por nome comercial ou por DCI), os produtos estão ainda dispostos por ordem lógica de prazo de validade. Quer dizer com isto que os produtos que possuem menor prazo de validade são armazenados mais acima (caso a disposição seja vertical) ou mais à frente (caso a disposição seja horizontal) de forma a serem dispensados em primeiro lugar.

## **6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

### **6.1. Comunicação com o utente**

A parte do trabalho mais visível e que caracteriza o trabalho de um farmacêutico na farmácia comunitária é o atendimento e aconselhamento dos doentes. No ato da dispensa de qualquer produto ou mesmo apenas de aconselhamento, é essencial que o farmacêutico assuma uma postura empática e profissional e cabe também a ele encarar cada utente que entra na farmácia como uma oportunidade de praticar saúde, aconselhando, escutando e preocupando-se verdadeiramente com o bem-estar de cada um. Citando o próprio código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos: “O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente” [8].

Não existem procedimentos que determinem como deve ser feito um atendimento farmacêutico, já que cada atendimento deve ser encarado de forma única e individual e é da responsabilidade do farmacêutico certificar-se que consegue transmitir os seus conhecimentos de uma forma clara livre de dúvidas. Para isto, muitas vezes deve abster-se de utilizar termos científicos que apenas iriam confundir os doentes (sobretudo quando se tratam de doentes idosos) e explicar de uma forma calma e paciente todos os aspetos relativos à medicação passíveis de serem esclarecidos na farmácia. Se se der o caso do doente também

ser um profissional de saúde, então termos mais científicos devem ser adotados, ajudando a estabelecer uma relação de confiança com o farmacêutico. É claro que deve ser sempre respeitada a privacidade de todos os doentes e tal deve ser tido em conta aquando da explicação acerca de determinadas medicações.

O farmacêutico deve também tentar aperceber-se de outros parâmetros que o guiem durante o atendimento, como por exemplo: a quantidade de tempo que o utente tem para despender da farmácia, a situação económica e ainda crenças e valores que devem ser respeitados.

Tendo todos estes fatores em conta o farmacêutico deve realizar o seu atendimento de forma explícita mas breve, não despendendo em demasia o tempo dos doentes que, nos dias de hoje, se torna escasso.

Enquanto estagiária o atendimento apresentou-se como parte complexa do meu percurso na farmácia. Inerente à falta de experiência, advém alguma timidez e insegurança que devem conseguir ser ultrapassadas para que não sejam transmitidas ao próprio doente. Para tal pude contar com a ajuda de toda a equipa da farmácia que sempre se mostrou à disposição para esclarecer todas as minhas dúvidas e garantir que o atendimento era realizado da forma mais adequada.

## 6.2. Papel do Farmacêutico na Farmacovigilância

A farmacovigilância pode ser definida como a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos [9].

Antes um medicamento ser introduzido no mercado, é sujeito aos ensaios clínicos que, para além de determinarem a sua eficácia e segurança, permitem também detetar as reações adversas mais frequentes. Contudo, podem existir reações adversas raras ou que só se manifestem mais tarde, que por essa razão não são detetadas nos ensaios. Estas reações adversas devem ser então monitorizadas ou detetadas através da farmacovigilância.

O farmacêutico comunitário encontra-se numa posição favorecida para notificar RAM já muitos doentes dirigem-se primeiro ao farmacêutico antes de se deslocarem ao hospital por uma questão de comodidade.

Caso o farmacêutico detete ou suspeite de uma RAM, deve preencher um formulário específico (presente no anexo IX) que deve ser enviado às Autoridades Nacionais de Farmacovigilância. Todas estas suspeitas são depois sujeitas a uma avaliação científica pelas entidades competentes, que determinam qual/quais as medidas de segurança que devem ser implementadas, se justificável.

Inerente ao facto de todos os medicamentos apresentarem reações adversas, o Sistema Nacional de Farmacovigilância definiu que devem ser notificadas: todas as suspeitas de reações adversas consideradas graves, mesmo que já estejam descritas; todas as suspeitas de

reações adversas não descritas (independentemente de serem graves ou não), e ainda, todas as suspeitas de aumento da frequência de qualquer reação adversa.

### 6.3. Programa VALORMED

O papel do farmacêutico estende-se desde garantir que a correta medicação é cedida ao doente até garantir que esta medicação é corretamente eliminada quando deixa de ser necessária. Assim sendo, a farmácia Sant'Ana dispõe do programa VALORMED de recolha de medicamentos que os doentes já não utilizem tanto por se encontrarem fora da validade, como por constituírem tratamento que foi descontinuado. Para isso existe um contentor específico onde os doentes podem colocar estes medicamentos que, depois de cheio, é selado, devidamente identificado e posteriormente enviado através das distribuidoras que se encarregam de o fazer chegar à VALORMED. Este programa apresenta-se como uma forma segura dos utentes eliminarem a medicação que já não necessitam não correndo o risco desta ser utilizada por outros não destinatários da medicação.

## 7. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos pode ser classificada essencialmente em duas formas distintas: a dispensa de MSRM, que podem ser ou não compartilhados pelos vários sistemas de saúde; ou a dispensa de MNSRM que não são compartilhados nem são de venda obrigatória nas farmácias, podendo ser vendidos em parafarmácias ou mais recentemente em superfícies comerciais como super ou hipermercados. Esta classe de medicamentos representa, de grosso modo, a maioria das situações sujeitas a automedicação por parte dos doentes, onde é essencial a presença de um farmacêutico qualificado para garantir que estes medicamentos são utilizados de forma correta.

### 7.1. Medicamentos sujeitos e receita médica

Segundo o estatuto dos medicamentos, um medicamento é considerado sujeito a receita médica quando cumpre uma das seguintes condições:

- a) Possa constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usado para o fim a que se destina, caso seja utilizado sem vigilância médica;
- b) Possa constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando seja utilizado com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destina;
- c) Contenha substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- d) Destine-se a ser administrado por via parentérica [5].

Para a dispensa destes medicamentos é obrigatório apresentar a receita médica onde, em primeiro lugar, deve constar a identificação do número da receita, o local onde foi prescrita e o médico prescritor e a entidade responsável pela participação.

Relativamente ao conteúdo que é prescrito, durante o meu estágio e através do Despacho n.º 4322/2013 foi alargado o prazo para a implementação da Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de Maio. Nesta eram apresentados os novos sistemas de prescrição e modelos de receita, bem como as regras gerais de prescrição, as regras específicas para medicamentos participados e não participados, a prescrição eletrónica, as exceções em que podem ser prescritos medicamentos por via manual e a informação a prestar ao utente. A implementação dos novos modelos de receita, bem como das novas regras correspondentes tornou-se então obrigatória depois de 31 de Maio de 2013. Depois dessa data todas as receitas passaram a estar prescritas obrigatoriamente por DCI excetuando medicamentos de marca para os quais não exista genérico e medicamentos com justificação técnica com prescrição individualizada [10]. No anexo XV está representado um fluxograma explicativo das exceções à prescrição por DCI e condicionantes à troca do medicamento por parte do farmacêutico no ato da dispensa. No anexo XVI encontra-se para consulta um resumo da Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de Maio.

Também os novos modelos de receita se encontram representados no anexo XVII, tanto no que respeita às receitas informatizadas como às manuais.

Para além da prescrição obrigatória por DCI foi introduzido também um novo código - Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) - onde, ao ser introduzido no computador, apresenta todos os medicamentos que podem ser fornecidos perante tal prescrição, pois agrupa todos os medicamentos com o mesmo princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e número de unidades. Perante isto cabe ao farmacêutico, ao dispensar o medicamento, perguntar ao doente se tem preferência por medicamentos de marca ou medicamentos genéricos, e caso o doente pretenda manter a medicação já utilizada, perguntar qual o laboratório que o doente costuma levar. Por uma questão de facilidade para o farmacêutico, perante o vasto número de laboratórios de medicamentos genéricos, muitas vezes é solicitado ao doente que traga consigo parte da caixa do medicamento que toma, agilizando assim o atendimento. Caso ao doente seja indiferente adquirir um medicamento de marca ou genérico, cabe ao farmacêutico selecionar o medicamento genérico mais barato, sendo as farmácias obrigadas a dispor de 3 dos 5 medicamentos genéricos mais baratos.

A nível do conteúdo da receita, de uma forma quantitativa e segundo a Portaria n.º 1501/2002 de 12 de dezembro, podem ser prescritas numa só receita: até duas embalagens do mesmo medicamento ou até quatro embalagens no caso de os medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, entendendo-se por tal, aquela que contém uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração [11]. Cada receita pode conter no máximo 4 medicamentos diferentes.

É claro que aquando do ato da dispensa mais situações podem acontecer onde o farmacêutico deve possuir um sentido crítico. Existem casos onde a dosagem ou o número de medicamentos não vem explicitada (nas receitas manuais) e nestes casos, para salvaguardar a segurança do doente, deve ser dispensada a menor dosagem ou a caixa com menor o número de unidades.

Após a dispensa do medicamento é impresso no verso de receita o resumo com os medicamentos cedidos e comparticipados e é assinado pelo utente o campo correspondendo ao exercício do direito de opção. Também durante o meu estágio, alterações foram feitas no que respeita à impressão do verso de receita segundo o Despacho nº 15700/2012 de 12 de dezembro [12]. No anexo XVIII encontram-se representadas as alterações que ocorreram com a entrada do mesmo.

A impressão do verso de receita é sempre confirmada, datada e carimbada após a dispensa, por outro membro da equipa de trabalho para garantir que os medicamentos que foram cedidos correspondem aos que vinham prescritos e que a receita foi bem faturada no respetivo organismo de comparticipação. Uma segunda revisão é feita pelo farmacêutico responsável onde a receita é assinada e é considerada como livre de erros estando pronta para ser organizada no respetivo lote (a organização de receitas será abordada mais à frente).

Como término do processo do atendimento é emitida uma fatura/recibo contendo o nome do doente o respetivo número de contribuinte, que é carimbada e assinada pelo operador que a emitiu, estando pronta para ser entregue ao doente.

### 7.1.1. Regimes de comparticipação

A maioria dos medicamentos que aparecem prescritos nas receitas médicas é sujeita a um regime de comparticipação por parte de uma entidade específica. Ao encargo do doente fica a diferença entre o PVP e a comparticipação que é descontada. À farmácia é posteriormente devolvido o montante relativo ao valor da comparticipação. Existem vários organismos de comparticipação sendo que, de grosso modo, a maioria das receitas é comparticipada pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) em regime geral, pensionista ou regimes especiais. Dentro deste organismo de comparticipação existem ainda portarias que conferem comparticipações especiais para doentes crónicos com determinadas patologias como alzheimer, lúpus, hemofilia, doença inflamatória intestinal, entre outras. No anexo XIX encontra-se uma lista das portarias sujeitas a comparticipações especiais.

Uma situação particular na Cova da Beira é a existência do sistema dos Lanifícios, sendo que a faturação é feita ao SNS, sendo o valor posteriormente reembolsado ao doente, através de uma articulação com o centro de saúde onde este se insere.

Para além dos organismos de comparticipação, existem ainda situações de complementaridade onde o doente beneficia da uma comparticipação por parte de duas

entidades. Neste caso, deve ser tirada uma fotocópia da receita por forma a faturar cada parte da comparticipação ao organismo e complementaridade correspondente.

A inserção dos organismos de comparticipação é feita através do programa SIFARMA 2000 no ato da dispensa. Cada organismo (ou complementaridade) possui um código que deve ser inserido manualmente.

Durante o meu estágio foram feitas alterações no que toca aos organismos de comparticipação, migrando os encargos das entidades ADSE, ADM, SAD-PSP e SAG-GNR para o SNS bem como o código do respetivo organismo depois do dia 1 de abril de 2013, como se encontra explicitado no Ofício Circular nº 1177/2013 [13].

No anexo XX encontram-se representadas, através de um fluxograma, as alterações ocorridas ao nível dos códigos representativos dos organismos de comparticipação e migração dos encargos.

## 7.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial

Os medicamentos sujeitos a receita médica especial definem-se no Decreto-Lei n.º 176/2006, como medicamentos que satisfaçam uma das 3 condições seguintes:

- Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais
- Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações anteriores.

A dispensa de medicamentos psicotrópicos<sup>1</sup> e estupefacientes<sup>2</sup> é regulada sob legislação própria pelo Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro [14].

As receitas relativas a estes medicamentos apresentam-se como as restantes, tendo apenas a particularidade de serem individualizadas. Assim, não podem ser prescritos MPE numa receita onde sejam prescritos mais medicamentos. Uma receita de MPE pode possuir 4 medicamentos diferentes, não podendo nunca exceder 2 embalagens do mesmo medicamento nem um total que perfaça mais do que 4 embalagens.

Aquando da dispensa destes medicamentos devem ser introduzidos no SIFARMA 2000 dados relativos ao doente para o quem o medicamento se destina e ainda dados relativos à pessoa que levanta a medicação nomeadamente: nome, idade, morada e número do cartão de cidadão.

---

<sup>1</sup> Psicotrópico - Medicamento que atua sobre as funções e o comportamento psíquicos, qualquer que seja o tipo de efeito exercido (depressor, estimulante ou desviante) [15].

<sup>2</sup> Estupefaciente - substância tóxica, natural ou sintética, que atua nos centros nervosos e cujo uso mais ou menos prolongado provoca perturbações graves da personalidade, um deterioração física e psíquica progressiva, com habituação e toxicomania [15].

Após a dispensa destes medicamentos, são impressos no verso da receita tanto os dados relativos aos medicamentos dispensados, bem como as informações recolhidas acerca de quem levantou a medicação. Para as receitas de MPE devem ser tiradas duas fotocópias da receita original.

Para além disso são impressos dois talões para serem anexados às duas cópias da receita onde constam as informações previamente introduzidas. O original da receita é enviado à entidade correspondente para efeitos de faturação, um dos duplicados permanece arquivado na farmácia durante 3 anos e o segundo duplicado é enviado para o INFARMED com uma periodicidade determinada.

No anexo XXI encontra-se uma tabela com os requisitos obrigatórios de envio ao INFARMED relativos a estas substâncias.

### 7.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Com base na definição anterior de MSRM, dela advém a definição de MNSRM quando o medicamento não se enquadra em nenhuma das 4 condições anteriores.

Assim a venda destes medicamentos não necessita de apresentação de uma receita médica, o que não implica que não possam ser sujeitos a indicação por parte dos médicos. A diferença primordial é que, na sua grande maioria, estes medicamentos não são abrangidos por regimes de compartição ficando o valor total ao encargo do doente. Para além de poderem dispensados por indicação médica, também o podem ser por indicação farmacêutica tendo o farmacêutico nestes casos uma ampla área de intervenção, dada a quantidade crescente de medicamentos nestas condições. A intervenção farmacêutica e o aconselhamento a adotar em casos de automedicação serão abordados posteriormente no ponto 8 deste relatório.

### 7.4. Vendas suspensas e a crédito

Para além das duas principais modalidades de dispensa já abordadas, existem ainda duas modalidades mais específicas: as vendas suspensas e as vendas a crédito.

Numa venda suspensa podem acontecer uma de duas situações: ou o doente não quer levar todos os medicamentos que se encontram na receita de uma única vez ou a farmácia não possui em *stock* o medicamento de interesse, ficando em ambas as situações a receita na farmácia com o talão de venda suspensa anexado. Pode acontecer ainda que o doente necessite de medicação crónica e que, por impossibilidade de se dirigir ao médico naquela altura, não possua a receita. Nestes casos uma venda suspensa pode ser feita, sendo que o doente paga a totalidade do valor dos medicamentos e é-lhe devolvido o dinheiro da comparticipação aquando a apresentação da receita. Nestes casos o talão de venda suspensa é entregue ao doente sendo este informado que é imperativo que traga o talão quando vier regularizar a venda suspensa para que se possa consultar o número da venda.

A segunda modalidade a abordar são então as vendas a crédito. As vendas a crédito realizam-se para um determinado grupo de utentes que por impossibilidade financeira de pagar a despesa no momento da venda, pagam *a posteriori* (geralmente no fim do mês). Estes utentes são detentores de uma conta na farmácia e apresentam-se como utentes fidelizados.

## 8. Automedicação e Indicação Farmacêutica

A automedicação pode ser definida como a utilização 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 [16].

Nos dias de hoje assiste-se a uma prática crescente no que toca à automedicação por razões que vão desde fatores económicos à cada vez maior acessibilidade a medicamentos que não são sujeitos a receita médica. Aleado a estes fatores está o facto de cada vez mais a informação sobre medicamentos, patologias e opções de tratamento está disponível em locais como a Internet levando a uma banalização perigosa do uso do medicamento.

Os MNSRM não são livres de contraindicações sendo o aconselhamento do farmacêutico essencial para que esta prática se torne benéfica para quem a utiliza. Aos farmacêuticos compete não só prestar aconselhamento, assistência e informação sobre os produtos passíveis de serem utilizados em automedicação, mas também orientar no reencaminhamento para um médico quando conclui que a situação exige maiores cuidados.

Em termos legais, foi publicada uma lista de situações consideradas passíveis de automedicação que se encontra descrita no Despacho nº17690/2007 de 23 de julho e representada neste relatório no anexo XXII [17].

### 8.1. Indicação Farmacêutica

A indicação farmacêutica é o ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, auto limitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente [18].

Existem procedimentos que pretendem guiar o farmacêutico no ato da indicação farmacêutica e que se encontram esquematizados no fluxograma seguinte.

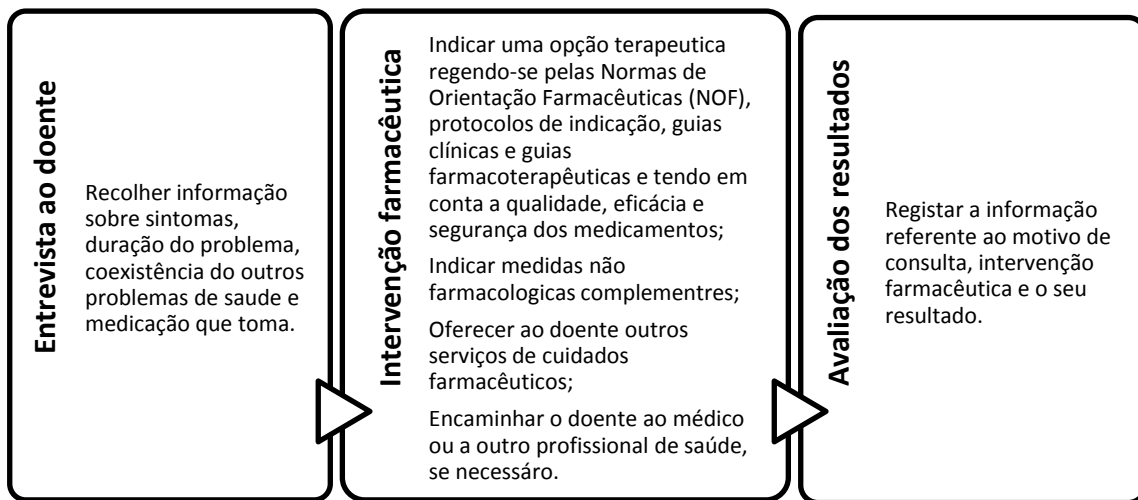


Figura 1 Fluxograma representativo do ato de Indicação Farmacêutica

Durante o meu período de estágio tentei, sempre que me foi possível, transmitir o maior número de informações de interesse tanto na dispensa de MSRM como de MNSRM.

Citando apenas um exemplo concreto de aconselhamento que prestei na dispensa de MNSRM, este prendeu-se com a solicitação de uma pílula do dia seguinte. Acarretando este medicamento uma série de efeitos adversos (sobretudo se em tomas repetidas), foi necessário perguntar à doente questões como: há quantas horas tinha tido a relação sexual, qual a razão que a leva a solicitar esta medicação, em que altura estava no seu ciclo menstrual e se alguma vez tinha recorrido à contraceção de emergência. Para além disto indiquei os efeitos adversos considerados mais frequentes e ressalvei o fato de se ocorrerem vômitos ou diarreia, passadas 2 ou 4 horas (respetivamente) da toma da pilula será necessário repetir a toma pois o efeito será comprometido.

Também por várias vezes durante o meu estágio forneci informação via telefone a doentes que contactam a farmácia a fim de esclarecer as suas dúvidas relativas à medicação de uma forma mais cómoda.

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

### 9.1. Produtos de dermocosmética e higiene corporal

Citando o Decreto-Lei nº 296/98 de 25 de setembro, define-se por produto cosmético e de higiene corporal: “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 os eu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais” [19].

Tal como se pode observar pela definição anterior estes produtos estendem-se a várias utilizações existindo imensas gramas no mercado, cada vez mais diferenciadas.

Existem casos em que os produtos de dermocosmética vêm prescritos em receita médica sendo nestes casos a receita meramente informativa (já que estes produtos não são comparticipados).

Muito solicitados durante o meu período de estágio foram os protetores solares e cremes de rosto com fator de proteção. Perante a extensa gama de opções, cabe ao farmacêutico selecionar o mais adequado perante o tipo de pele ou idade da pessoa em causa.

Também sujeitos a grande procura, são os produtos para aplicação na pele do bebé, tanto para o alívio de dermatites da fralda como para hidratação regular da pele.

Em todos os casos é importante que o farmacêutico se informe sobre as gamas de produtos existentes na farmácia para que possa fornecer ao utente o produto mais apropriado à sua condição.

Existem contudo situações que não são passíveis de ser resolvidas com estes produtos, sendo essencial o reencaminhamento do utente ao médico.

Como experiência pessoal posso relatar que os produtos de dermocosmética se apresentaram como uma dificuldade. Perante uma formação pouco focada para este tipo de produto foi necessária muita pesquisa sobre as gamas existentes na farmácia e diferentes afeções de pele para conseguir providenciar algumas informações. Ainda assim, sempre que era confrontada com solicitações destes produtos, questionava a equipa da farmácia sobre o que seria mais indicado, tendo aumentado bastante o meu conhecimento nesta área.

## 9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

De forma distinta dos outros produtos, os produtos dietéticos para alimentação especial são regulados pelo Ministério da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. A sua definição encontra-se presente no Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, que passo a citar: “categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares” [20].

Estes produtos pretendem dar resposta a:

- Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados (géneros alimentícios especialmente adaptados a pessoas diabéticas, com intolerância ao glúten ou os alimentos com fins medicinais específicos);

- Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos (alimentos com valor energético baixo ou reduzido destinados ao controlo de peso, alimentos adaptados a esforços musculares intensos);
- Lactantes (crianças até aos 12 meses de idade) ou crianças de pouca idade (dos 12 aos 36 meses) em bom estado de saúde [21,22].

Embora alguns destes produtos estejam disponíveis noutros locais que não a farmácia, o farmacêutico pode aconselhar sobre qual o mais apropriado perante uma vasta oferta.

Num despacho publicado em 2005 (Despacho nº 14319/2005 de 29 de junho) são definidos alguns alimentos especiais para pessoas com erros congénitos do metabolismo como sujeitos a comparticipação a 100%. Para que tal comparticipação ocorra, estes devem ser prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamentos de hospitais que se encontram definidos [23].

### 9.3. Produtos dietéticos infantis

O leite materno é considerado o melhor e mais completo alimento para lactentes, possuindo os nutrientes necessários para o desenvolvimento dos bebés. Segundo a OMS o leite materno deve representar a totalidade da alimentação do bebé até aos 6 meses sendo que depois disso, se devem começar a introduzir determinados alimentos, devendo-se manter o leite materno durante o maior tempo possível [24].

Contudo, nem sempre é possível às mães amamentar, tendo as necessidades do bebé de ser supridas por produtos dietéticos infantis.

Na farmácia encontram-se disponíveis vários produtos de alimentação infantil que se encontram adaptados à idade do bebé ou ao estado de desenvolvimento dividindo-se em leites para lactantes<sup>3</sup> e leites de transição<sup>4</sup>.

Para além destes, existe ainda um conjunto de leites que pretende corrigir algumas condições que possam existir nomeadamente: leites hipoalergénicos, leites anti-diarreicos e anti-obstipantes e ainda leites anti-regurgitantes e que estimulam a saciedade. Existem ainda leites sem lactose e sem a proteína do leite da vaca destinados a bebés que por intolerância a estas proteínas não podem fazer as outras opções.

Para além dos leites, a farmácia dispõe ainda de uma diversa gama de papas destinadas a diversas idades e ainda boiões de frutas e alimentos diversos.

---

<sup>3</sup> Géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes durante os primeiros quatro a seis meses de vida e que satisfaçam as necessidades nutricionais deste grupo etário [25].

<sup>4</sup> Géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes com idade superior a quatro meses, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada deste grupo etário [25].

#### 9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais

A fitoterapia estuda a utilização das plantas medicinais e seus derivados, com o objetivo tanto de prevenir, minimizar ou tratar determinadas doenças [26].

Atualmente o consumo de produtos de fitoterapia aumentou devido ao culto da saúde e da prática de estilos de vida saudáveis. Ainda assim, os utentes permanecem pouco esclarecidos sobre estes produtos sobretudo no que toca ao fato de estes não serem destituídos de efeitos adversos.

Nesta área existem no mercado produtos de fitoterapia para um número infindável de afeções citando como exemplo: situações de cansaço físico e psicológico, estados ansiosos ou depressivos, afeções ao nível no trato gastrointestinal e ainda infeções ou comprometimento do sistema imunitário. Estes produtos apresentam-se sob diversas formulações, indo desde comprimidos a chás.

Os suplementos nutricionais apresentam-se como vitaminas, minerais, antioxidantes, estimulantes e ácidos gordos que pretendem complementar as necessidades diárias que possam não estar a sofrer um aporte suficiente através da alimentação.

Neste campo, compete ao farmacêutico intervir no sentido a promover uma utilização segura destes produtos, questionando acerca do efeito pretendido e medicação concomitante e informando os doentes do potencial que estes produtos possuem para diminuir (em alguns casos) os efeitos terapêuticos da restante medicação.

#### 9.5. Medicamentos de uso veterinário

A definição de medicamento de uso veterinário encontra-se presente no Decreto-Lei n.º 148/2008 que passo a citar: “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” [27].

A dispensa destes medicamentos, na maioria das vezes, é feita perante solicitação do utente embora em alguns casos, possa ser requerida uma prescrição médico-veterinária caso se tratem, por exemplo, de antibióticos.

Na farmácia Sant’Ana encontram-se alguns produtos de uso veterinário sobretudo no que toca a antiparasitários, sendo também estes os mais solicitados. Para além destes, dispõe ainda de medicamentos anticoncecionais para gatas e cadelas bem como produtos para o tratamento de diferentes patologias animais.

## 9.6. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, 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 [28].

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho, estes dispositivos podem ser utilizados para fins de:

- a) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- b) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou uma deficiência;
- c) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- d) Controlo da conceção [29].

Estes produtos podem ser classificados mediante alguns critérios como os riscos inerentes à utilização do dispositivo ou mediante o quão invasivos são para o organismo, dividindo-se em: Dispositivos médicos de classe I (dispositivos de baixo risco); dispositivos médicos de classe IIa e IIb (dispositivos de médio risco, sendo os de classe IIa de baixo-médio risco e os de classe IIb de alto-médio risco) e ainda dispositivos médicos de classe III (dispositivos de alto risco).

## 10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Sant'Ana

A farmácia Sant'Ana oferece aos seus utentes a prestação de diversos cuidados de saúde no gabinete de atendimento personalizado, onde são respeitadas as condições de privacidade necessárias.

Aquando da medição de parâmetros bioquímicos é oferecido aos utentes um cartão onde é anotado o valor do parâmetro obtido, permitindo assim ao farmacêutico analisar a progressão do doente instruindo-o acerca das medidas não farmacológicas a adotar que lhe permitam normalizar alguns valores. Se os resultados obtidos se afastarem muito dos valores normais para valores não favoráveis, pode ser necessário reencaminhar o utente para o médico.

### 10.1. Medicação da Glicémia capilar

Para a medição da glicémica capilar é sempre informado o doente que se deve encontrar em jejum para que os valores determinados sejam precisos.

O procedimento é simples e inicia-se por picar o dedo do doente com uma lanceta, de forma a obter uma gota de sangue para embeber a tira e colocar no aparelho que faz medição. O aparelho indica rapidamente o resultado que é comunicado ao utente. Todo o material que

foi utilizado para a realização do teste é depois descartado em recipientes apropriados para material contaminado.

Existem várias tabelas com os valores de referência para a glicémia capilar mediante diferentes condições. Segundo a DGS os seguintes valores podem ser adotados como valores de referência para um doente que não possua Diabetes Mellitus:

- Glicémia em jejum: inferior a 110 mg/dL;
- Glicémia pós-prandial: inferior a 140 mg/dL [30].

Para doentes que já apresentem Diabetes, estes valores podem alterar-se para:

- Glicémia em jejum: superior a 126 mg/dL;
- Glicémia pós-prandial: superior a 200 mg/dL [30].

## 10.2. Medição do Colesterol total e Triglicéridos

Para esta determinação bioquímica é também aconselhável que o doente se encontre em jejum há pelo menos 9 horas. Para a determinação em si, é seguido o mesmo procedimento que para a determinação da glicémia capilar, diferindo apenas na utilização de duas tiras, uma para o colesterol total e outra para os triglicéridos. Na farmácia Sant'Ana o aparelho disponível para determinação deste parâmetro é o *Reflotron*®.

No que respeita aos valores de referência, segundo a *European Guideline on Cardiovascular Disease* são considerados os seguintes:

- Colesterol Total: inferior a 190 mg/dL;
- Triglicéridos: inferiores a 150 mg/dL [31].

## 10.3. Medição da Pressão Arterial e Antropometria

A medição da pressão arterial é o teste mais requisitado pelos utentes da farmácia. Para a determinação da mesma é utilizada uma balança pesa-pessoas equipada com uma braçadeira que determina a pressão na artéria braquial.

Antes da determinação é pedido ao utente que se sente com as costas direitas e os dois pés apoiados no chão e que permaneça em silêncio durante a determinação para que os valores não sejam comprometidos. Os valores relativos à pressão arterial segundo a *Joint National Committee 7* são os seguintes [32]:

Tabela 1 Valores de referência para a pressão arterial

	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Pré-Hipertensão (Normal)	120 - 129	e	80 - 84
(Normal-Alta)	130 -139	e	85-89
Hipertensão Estádio 1	140 - 159	ou	90 - 99
Hipertensão Estádio 2	≥ 160	ou	≥ 100

O mesmo aparelho que determina a pressão arterial funciona também como uma balança, que para além de medir a altura, faz também o cálculo automático do índice de massa corporal fornecendo assim as medições antropométricas.

#### 10.4. Administração de vacinas

A farmácia Sant’Ana possibilita também a administração de vacinas que não se encontram no plano nacional de vacinação. Estas têm que ser administradas por profissionais especializados que tanto podem ser farmacêuticos (desde que possuam o curso de vacinação) ou por enfermeiros como é o caso decorrente na farmácia onde as vacinas são administradas pela enfermeira Maria José Carrega.

#### 10.5. Consultas de Nutrição

A farmácia Sant’Ana tem também à disposição dos seus utentes a possibilidade de realizarem consultas de nutrição. Estas consultas são realizadas por um dos membros da equipa de trabalhadores da farmácia, a Ana Cláudia Justino, nutricionista de formação.

Para a realização destas consultas os doentes dirigem-se ao gabinete de atendimento personalizado onde dispõe da privacidade necessária. Nestas, para além de serem determinados parâmetros antropométricos de interesse é fornecida toda a instrução relativa à dieta mais adequada a adotar sendo tiradas todas as dúvidas e fornecido todo o aconselhamento necessário.

### 11. Preparação de medicamentos

Segundo a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, pode definir-se medicamento manipulado como uma fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico [33].

Nos dias de hoje, a preparação de medicamentos manipulados tem perdido a importância que outrora apresentava, também devido à grande adaptação por parte da indústria farmacêutica no que toca a formulações e apresentações de um mesmo medicamento. Existem, inclusive, algumas farmácias que não preparam medicamentos manipulados devido à falta de procura que estas preparações revelam.

Na farmácia Sant'Ana a maior parte das preparações baseiam-se em preparações extratemporâneas de antibióticos de uso pediátrico. Ainda assim, uma outra preparação que é várias vezes solicitada na farmácia por um utente é a realização de um xarope de propanolol para uma criança, já que não existe no mercado uma preparação farmacêutica com dosagem nem forma farmacêutica apropriadas.

A preparação de medicamentos manipulados pelas farmácias encontra-se regulada pela Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, que estipula as normas e requisitos necessários para tal preparação.

No que toca às receitas onde se encontram prescritos os medicamentos manipulados, estas devem indicar expressamente que o medicamento é um manipulado, quer pela utilização da palavra “manipulado” quer pela utilização da sigla “f.s.a.” (faça segundo a arte). É ainda proibida a inserção de outro tipo de medicamentos que não manipulados na mesma receita.

Para a preparação do manipulado prescrito pode ser seguida uma de duas opções: ou o manipulado é preparado com base nas indicações de uma Farmacopeia ou de um Formulário Galénico, destinado depois a ser entregue ao doente a quem a farmácia está a servir (tratando-se, neste caso, de um preparado oficial); ou pode ser preparada segundo as explicitações do médico no que toca aos componentes e respetivas quantidades (fórmula magistral).

Relativamente ao material necessário a estar presente na farmácia para a preparação de manipulados, este encontra-se também legislado e descrito na Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. Uma lista do material incluído nesta portaria encontra-se representada no anexo XXIII.

As matérias-primas que são utilizadas para a preparação dos manipulados devem estar incluídas na Farmacopeia Portuguesa, nas Farmacopeias de outros Estados Partes da Convenção relativa à Elaboração de uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial [34]. Todas as matérias-primas presentes na farmácia devem possuir um boletim analítico que prove o cumprimento dos requisitos presentes na Farmacopeia. Deve também existir uma ficha de segurança para cada matéria-prima.

Para a realização dos testes que garantem a qualidade final do medicamento preparado, devem ser feita, no mínimo, a análise das características organolépticas, sendo que os resultados devem ser anotados na respetiva ficha de preparação do medicamento.

A farmácia Sant'Ana possui um *dossier* onde se encontram os registos de todas as preparações realizadas no que toca ao número do lote (a farmácia atribui um número de lote a cada preparação efetuada), substâncias utilizadas (e lotes das mesmas), modo de preparação,

dados do utente e do prescriptor, resultado dos ensaios de controlo da qualidade, prazos de utilização e ainda a identificação de quem realizou a preparação. Todas as fichas de preparação devem ficar armazenadas na farmácia por um período mínimo de 3 anos [9].

Após a realização do medicamento manipulado procede-se ao acondicionamento e rotulagem. No acondicionamento deve ter-se em conta tanto a forma farmacêutica como o volume que esta ocupa, podendo ser utilizadas caixas, frascos ou papéis medicamentosos. Na rotulagem, deve seguir-se a legislação em vigor e incluir toda a informação necessária [9]. Assim sendo, no rótulo devem estar descritos: o nome do doente, a fórmula do medicamento manipulado, o lote definido pela farmácia, o prazo de validade atribuído e as condições de conservação (quando aplicáveis). Deve ainda conter algumas instruções relativas à utilização do medicamento como “Agitar antes de usar” ou “Uso externo”. Por último, devem ainda estar incluídas a via de administração, posologia e identificação da farmácia e respetivo diretor técnico [33].

### 11.1. Preço dos medicamentos manipulados

Para o cálculo do preço dos medicamentos manipulados é usada uma fórmula descrita na Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho, onde são incluídos fatores como o valor dos honorários, o valor das matérias-primas utilizadas na preparação e o valor das embalagens onde o medicamento é acondicionado [35]. Ao resultado final é aplicada uma taxa correspondente ao IVA como representado na equação abaixo.

$$PVP=[(\text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos honorários} + \text{Valor dos materiais da embalagem}) \times 1,3] + \text{IVA} \quad (2)$$

O Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio define ainda o regime de comparticipação destes medicamentos aplicando-se uma comparticipação em 30% do seu preço para os preparados officinais incluídos na FP ou no FGP e para as fórmulas magistrais que constem da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis, referidas no Despacho n.º 18694/2010 [35].

## 12. Contabilidade e Gestão

### 12.1. Processamento do receituário e Faturação

Para que o valor das comparticipações seja devolvido à farmácia, é necessário enviar mensalmente o receituário após a sua devida conferência.

Para a conferência de receituário, no próprio dia em que são feitas as dispensas dos medicamentos, todas as receitas correspondentes são conferidas por alguém que não a pessoa que as dispensou, ou seja, nenhum membro da equipa confere as suas próprias receitas. Nesta conferência, os pontos que são importantes verificar assentam nos medicamentos que

foram dispensados (se são coincidentes com os que foram prescritos), no prazo de validade da receita, se possui a assinatura do médico responsável e se foi faturada no organismo correto. Para minimizar ao máximo o número de erros que possam ter ocorrido ou mesmo passar despercebidos aquando da primeira revisão das receitas, na farmácia Sant'Ana todas as receitas são conferidas duas vezes. Na primeira confirmação a receita é datada e carimbada pela pessoa responsável pela revisão e na segunda confirmação (realizada sempre por um farmacêutico) as receitas são assinadas pelo mesmo e consideradas livres de erros. Após as receitas se encontrarem conferidas, encontram-se em condições de serem organizadas nos respetivos lotes.

Um lote corresponde a um conjunto de 30 receitas, numeradas de 1 a 30, cuja numeração é atribuída de forma automática pelo SIFARMA 2000. Aquando da dispensa de um medicamento participado, o programa organiza de forma automática as receitas numerando-as consoante o organismo selecionado. Assim, como exemplo, para o SNS (código de organismo-01) o sistema atribuirá ao lote 1 trinta receitas sequenciais, passando depois ao lote 2 na trigésima-primeira receita onde se recomeçará a numeração.

Perante este sistema de organização é possível separar as receitas por organismo, e dentro deste, por lotes. Após a separação, é impresso um verbete de identificação para cada lote que se encontra encerrado e é anexado ao mesmo.

Cada verbete contém as seguintes informações:

- Entidade; organismo - código informático, nome e sigla;
- Nome da farmácia, respetivo código ANF e carimbo;
- Mês e ano;
- Código tipo e número sequencial do lote;
- Quantidade de receitas e produtos;
- Valor total do lote em PVP, preço a pagar pelos utentes e participação do organismo.

No final de cada mês é efetuado então o fecho da faturação. Para isso emitem-se 2 documentos: a Relação Resumo dos Lotes e Fatura Mensal de Medicamentos. A Relação Resumo de Lotes possui informações sobre todos os lotes que lhe pertencem (para cada organismo) e é impressa em quadruplicado. A Fatura Mensal de Medicamentos é também impressa em quadruplicado e possui por sua vez:

- Identificação da entidade adquirente;
- Nome e código da farmácia;
- Número e data da fatura, correspondente ao último dia do mês da dispensa dos medicamentos;
- Número de identificação fiscal da farmácia;
- Número de lotes, por tipo e código e o total de lotes;

- A importância, tanto por tipo e código de lote, como a total, paga pelos utentes, a pagar pelo Estado e correspondente ao PVP;
- Assinatura do responsável da farmácia [36].

Estes dois documentos acompanham então os lotes que são enviados para a Administração Regional de Saúde (ARS).

Todos os lotes e respetiva documentação relativa ao SNS têm que ser enviados à ARS até ao dia 5 de cada mês. Por sua vez, os lotes referentes a outras entidades devem ser enviados à ANF que se encarrega de os reenviar para cada uma das entidades responsáveis (EDP, Caixa Geral de Depósitos, Sindicato dos Bancários Sul e Ilhas, ADSE, ADM, GNR, PSP, entre outros).

Cada organismo é responsável por devolver à ANF o valor das participações efetuadas, que posteriormente remete esse valor à farmácia.

Existem situações em que, após avaliação por parte do serviço de conferência de faturas, as receitas são consideradas não conformes e são devolvidas à farmácia com a justificação de não conformidade. Perante isto a farmácia deve, sempre que possível, realizar as correções necessárias a regularizar a situação para que a receita possa ser incluída no receituário do mês seguinte, não ficando a farmácia em prejuízo monetário.

Durante o meu período estágio, para além de conferir as receitas após a dispensa dos medicamentos, tive também a oportunidade de participar num fecho de lotes no fim do mês, ajudando na emissão e anexo de verbetes de identificação de lotes, resumo mensal de lotes e da fatura mensal.

## 12.2. Documentos contabilísticos

Embora a farmácia se apresente como uma entidade prestadora de cuidados de saúde, esta também é considerada uma atividade comercial. Assim sendo, o farmacêutico é confrontado diariamente com termos contabilísticos e documentos diversos que deve conhecer. No anexo XXIV encontram-se resumidos os documentos contabilísticos e suas definições.

## 12.3. Aspetos fiscais

Sendo que a farmácia é considerada uma atividade comercial ao abrigo da lei, esta é também regulada a nível fiscal pelo Decreto-Lei n.º 112/2011 de 29 de novembro. Assim sendo, a farmácia tem que devolver ao Estado, o IVA sobre os produtos que dispensa.

Sobre os produtos vendidos na farmácia podem recair dois valores de IVA: IVA a 6% para medicamentos e outros produtos, que remete de forma automática para IRS<sup>5</sup> como despesas

---

<sup>5</sup> Imposto que incide sobre o valor anual dos rendimentos das pessoas singulares. Os rendimentos são classificados por categorias, e o imposto incide sobre a soma desses rendimentos, depois de efetuadas as correspondentes deduções e abatimentos [37].

de saúde; e IVA a 23% sobre outros produtos, que apenas podem ser dedutíveis em IRS mediante receita médica.

O utente cumpre a sua obrigação fiscal pagando o valor do IVA à farmácia que, no fim de cada trimestre (ou de forma anual), contrapõe o IVA recebido pelos utentes com o que foi pago aos fornecedores. Mediante esse valor, a farmácia tem que devolver a diferença ao Estado se o balanço for positivo, ou recebe-la caso o balanço seja negativo.

### **13. Conclusão**

A farmácia comunitária é, sem dúvida, a área onde o papel do farmacêutico é mais visível e por sua vez mais necessário. O papel desempenhado por este vai muito além de um profissional de saúde, sendo confrontado todos os dias com situações onde a parte humana se sobrepõe, ouvindo, ajudando e guiando os doentes que muitas vezes não recebem a atenção e companhia necessária.

O estágio em farmácia comunitária apresentou-se, em primeiro lugar, como um confronto com o mercado de trabalho. Embora após a saída da faculdade abundem os conhecimentos teóricos, apenas em situação de estágio estes podem ser postos em prática. Posso dizer que durante as 13 semanas que estagiei na farmácia Sant'Ana aumentei bastante os meus conhecimentos, não só no que toca a questões de carácter científico mas também relativamente a aspetos legais e contabilísticos que até ao dia de hoje me eram desconhecidos. Adicionalmente foi uma experiência enriquecedora a nível pessoal pela integração numa equipa de trabalho e trabalhando para um objetivo comum.

Espero, num futuro próximo, poder aplicar todos os conhecimentos que aprendi neste estágio apresentando-me como uma profissional de saúde responsável, consciencializada e instruída, características essenciais ao exercício da atividade farmacêutica.

## 14. Bibliografia

1. O farmacêutico na sociedade. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909). Consultado a 15 de maio de 2013.
2. Ministério da Saúde, Regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República, Lisboa.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República, 1.ª série. N.º 168 de 31 de agosto de 2007.
4. Concelho Nacional de Qualidade. Boas práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. Revisão nº3 de 2009.
5. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
6. Decreto-Lei nº 112/2011 de 29 de novembro. Diário da República, 2.ª série. Nº. 229 de 29 de novembro de 2011.
7. Portaria n.º 135-B/2013 de 28 de março. Diário da República, 1.ª série. N.º 62 de 28 de março de 2013.
8. Ordem dos Farmacêuticos (1998) Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
9. Conselho Nacional da Qualidade, Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária, Ordem dos Farmacêuticos, Revisão nº 3 de 2009.
10. Ofício circular nº 1208/2013. Associação Nacional das Farmácias. Lisboa, 28 de março de 2013.
11. Portaria nº 137-A/2012, e 11 de maio. Diário da República, 1.ª série. N.º 92 de 11 de maio de 2012
12. Despacho nº 15700/2012 de 10 de dezembro. Diário da Republica, 2ª série. Nº. 238 de 10 de dezembro de 2012.
13. Ofício circular nº 1177/2013. Associação Nacional das Farmácias. Lisboa, 27 de março de 2013.
14. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada.
15. Manuila, L., et al. (2004) Dicionário Médico. Climepsi Editores.
16. Saiba mais Sobre automedicação. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO/29\\_Automedica%E7%E3o.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/29_Automedica%E7%E3o.pdf). Consultado a 11 de maio de 2013.
17. Despacho nº17690/2007 de 23 de julho. Diário da República, 2ª série. Nº. 154 de 23 de julho de 2007.
18. Conselho Nacional da Qualidade, Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária, Ordem dos Farmacêuticos, Revisão nº 3 de 2009.
19. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 185 de 24 de setembro de 2008

20. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 219 de 11 de novembro de 2008
21. Alimentação Especial. Gabinete de planeamento e políticas. Disponível em [http://www.gpp.pt/RegAlimentar/Alim\\_especial/index.html](http://www.gpp.pt/RegAlimentar/Alim_especial/index.html). Consultado a 11 de maio de 2013.
22. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1.ª série N.º 118 de 21 de junho de 2010.
23. Despacho n.º 25 822/2005. Diário da República, 2ª série N.º 239 de 15 de dezembro de 2005.
24. Breastfeeding. World Health Organization. Disponível em <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Consultado a 28 de maio de 2013.
25. Decreto-Lei n.º 220/99 de 16 de junho. Diário da República, 1ª série N.º 138 de 16 de junho de 1999.
26. Fitoterapia. Disponível em [http://www.fitoterapia.net/portada/portada\\_editor.php](http://www.fitoterapia.net/portada/portada_editor.php). Consultado a 11 de maio de 2013.
27. Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho. Diário da República, 1.ª série. N.º 145 de 29 de julho de 2008
28. Dispositivos médicos. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/DM/#P1](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/DM/#P1). Consultado a 11 de maio de 2013.
29. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 115 de 17 de junho de 2009.
30. Diabetes, Fatores e números. Disponível em <http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/4747F2BE-D534-4983-9A94C5B7066C9731/0/i012326.pdf>. Consultado a 11 de maio de 2013.
31. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Disponível em <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2007/08/28/eurheartj.ehm316.full.pdf>. Consultado a 11 de maio de 2013.
32. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Disponível em <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension>. Consultado a 11 de maio de 2013.
33. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
34. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
35. Medicamentos Manipulados. INFARMED. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS\\_MANIPULADOS/MANIPULADOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/MANIPULADOS). Consultado a 12 de maio de 2013.
36. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. ACSS. Disponível em <https://www.ccf.min->

saude.pt/portal/page/portal/publico/DownloadPublicacoes/ManuaisdeRelacionamento.  
Consultado a 13 de maio de 2013.

37. Instituto Nacional de estatística. Disponível em  
[http://metaweb.ine.pt/sim/conceitos/Detalhe.aspx?cnc\\_cod=5438&cnc\\_ini=22-04-2005%20:00:00](http://metaweb.ine.pt/sim/conceitos/Detalhe.aspx?cnc_cod=5438&cnc_ini=22-04-2005%20:00:00). Consultado a 14 de maio de 2013.

# Anexo I

Diferentes antidepressivos agrupados segundo os respectivos mecanismos de ação.

Tabela 13 Classificação dos antidepressivos

<b>Inibidores da monoaminaoxidase (IMAO)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Não seletivos e irreversíveis</li></ul> Iproniazida Isocarboxazida Tranilcipromina Fenelzina
<ul style="list-style-type: none"><li>• Seletivos e irreversíveis</li></ul> Clorgilina (MAO-A)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Seletivos e reversíveis</li></ul> Brofaromina Moclobemida Toloxatona Befloxatona
<b>Inibidores não seletivos da recaptação das monoaminas (ADT)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibição mista da recaptação de 5-HT/Noradrenalina</li></ul> Imipramina Desipramina Clomipramina Amitriptilina Nortriptilina Doxpina Maprotilina
<b>Inibidores seletivos da recaptação da Serotonina (ISRS)</b>
Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Fluvoxamina
<b>Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT/Noradrenalina (ISRSN)</b>
Venlafaxina Duloxetina
<b>Inibidores seletivos da recaptação da 5-HT e antagonistas <math>\alpha</math>-2</b>
Nefazodona Trazodona
<b>Estimulantes da recaptação de 5-HT</b>
Tianeptina
<b>Inibidores seletivos da recaptação de Noradrenalina (ISRN)</b>

---

Reboxetina

Viloxazina

---

**Inibidores seletivos da recaptação de Dopamina (ISRD)**

---

Amineptina

Bupropion

Minaprina

---

**Antagonistas de adrenerreceptores  $\alpha$ -2**

---

Mianserina

Mirtazapina

---

Adaptado de: Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9<sup>th</sup> ed. Toronto (Canada): Hogrefe & Huber Publishers; 1999.

## Anexo II

Estruturas moleculares das diferentes moléculas da classe dos ISRS.

Disponível em [http://commons.wikimedia.org/wiki/Main\\_Page](http://commons.wikimedia.org/wiki/Main_Page). Consultado a 19 de maio de 2013.

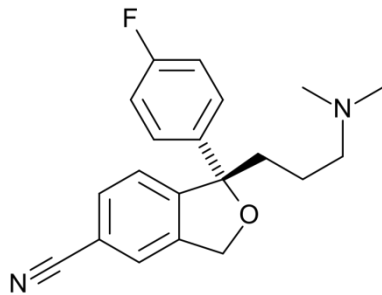


Figura 1 Estrutura da molécula de escitalopram

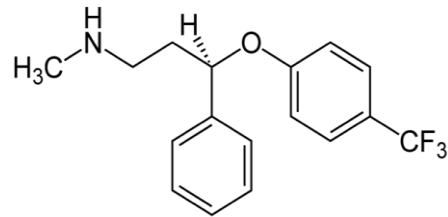


Figura 2 Estrutura da molécula de fluoxetina

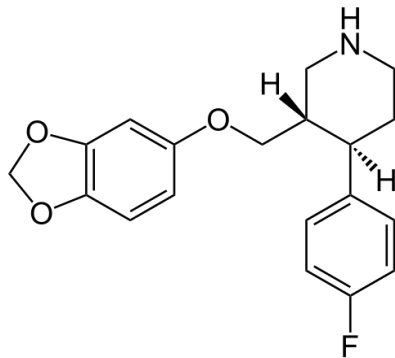


Figura 3 Estrutura da molécula de paroxetina

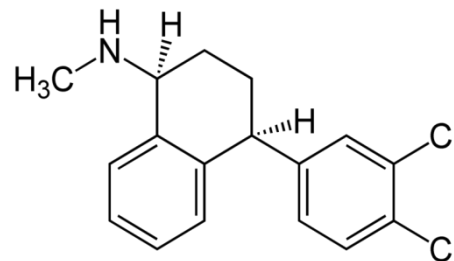


Figura 4 Estrutura da molécula de sertralina

## Anexo III

Diferentes estirpes de *Candida* spp. utilizadas no estudo.

Tabela 14 - Estirpes de *Candida* spp. testadas

Espécie	Classificação Laboratorial da Estirpe
<i>C. albicans</i> ATCC 102	MP6
<i>C. albicans</i>	MP14
<i>C. albicans</i>	MP25
<i>C. albicans</i>	MP26
<i>C. albicans</i>	AP25A
<i>C. albicans</i>	AP26B
<i>C. glabrata</i>	MP7
<i>C. glabrata</i>	MP8
<i>C. glabrata</i>	MP28
<i>C. glabrata</i>	MP29
<i>C. guilliermondi</i>	MP1
<i>C. krusei</i> OL099	MP16
<i>C. parapsilosis</i>	MP12
<i>C. sphaerica</i>	AP35B
<i>C. tropicalis</i>	MP4
<i>C. tropicalis</i>	MP5
<i>C. tropicalis</i>	MP37
<i>C. tropicalis</i>	MP38
<i>C. tropicalis</i>	MP39
<i>C. tropicalis</i>	MP36

## Anexo IV

Representação esquemática da microplaca no ensaio para determinação da CMI.

	Estirpe 1		Estirpe 2		Estirpe 3		Estirpe 4		Estirpe 5		-
1:1											
1:2											
1:4											
1:8											
1:16											
1:32											
1:64											
1:128											
+											

Figura 5 Representação esquemática da microplaca no ensaio de determinação da CMI

# Anexo V

Representação esquemática da microplaca no ensaio *checkerboard* (concentrações em µg/mL).

		Fluconazol											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,12	S/ Fluconazol
Fluoxetina	A	312,3											
	B	156											
	C	78											
	D	39											
	E	19											
	F	9,8											
	G	4,9											
	H	S/ Fluoxetina											

Figura 6 Representação esquemática da microplaca no ensaio de *checkerboard*

## Anexo VI

Legislação contemplada para a distribuição a doentes em ambulatório, mediante patologia específica.

Tabela 1 Legislação referente à dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar

Patologia especial	Legislação
Artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Retificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12 e Despacho n.º 14242/2012, de 25/10
Fibrose quística	Desp. 24/89, de 2/2; Portaria n.º 1474/2004, de 21/12
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Rectificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Indivíduos afectados pelo VIH	Desp. 14/91, de 3/7; Desp. 8/93, de 26/2; Desp. 6/94, de 6/6; Desp. 1/96, de 4/1; Desp. 280/96, de 6/9, alterado pelo Desp. 6 778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004
Deficiência da hormona de crescimento na criança; síndrome de turner; perturbações do crescimento; síndrome de prader-willi; terapêutica de substituição em adultos	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
Síndrome de lennox-gastaut	Desp. 13 622/99, de 26/5
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9

<p>Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico</p>	<p>Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06</p>
<p>Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico</p>	<p>Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06</p>
<p>Profilaxia da rejeição aguda de transplante hepático alogénico</p>	<p>Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06</p>
<p>Doentes com hepatite c</p>	<p>Portaria n.º 194/2012, de 18/04;</p>
<p>Esclerose múltipla (EM)</p>	<p>Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07 e Despacho n.º 13654/2012, de 12/10</p>
<p>Doentes acromegálicos</p>	<p>Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação nº 652/2005, de 06/04</p>
<p>Doentes acromegálicos</p>	<p>Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação nº 652/2005, de 06/04</p>

# Anexo VII

Exemplo de folheto informativo disponível no CHCB.

	<b>GUIA</b> <b>Hidroxicarbamida 500 mg (cápsulas)</b> Código: CHCB.GUIA.FARM.01	Edição: 1	Revisão: 0
<b>ARMAZENAMENTO</b> Conservar o medicamento à temperatura ambiente (inferior a 25°C) em local seco, ao abrigo da luz e em local seguro.  Manter este medicamento fora do alcance das crianças.	<b>ADMINISTRAÇÃO</b> As cápsulas devem ser tomadas inteiras. Se preferir, ou se não for capaz de deglutir cápsulas, o conteúdo das cápsulas pode ser esvaziado para um copo com água e tomado de imediato.  <b>Se tomar mais cápsulas do que deveria</b> informe o seu médico ou contacte o hospital mais próximo.		
<b>ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES</b> Antes de tomar hidroxicarbamida, <b>Informe o seu médico</b> se tem problemas de ácido úrico, se estiver grávida, se pensa engravidar ou se estiver a amamentar.	<b>Caso se tenha esquecido de tomar o medicamento</b> deve tomar a dose normal quando for o momento de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.		
<b>CUIDADOS GERAIS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Não deixar de tomar o medicamento sem consultar o médico, mesmo que se esteja a sentir bem.</li><li>- Se for hospitalizado, informe o pessoal médico de que está a tomar este medicamento.</li><li>- É importante lavar as mãos após contacto com este medicamento.</li><li>- Deve ingerir bastantes líquidos.</li></ul>	<b>EFEITOS INDESEJÁVEIS</b> Efeitos secundários possíveis: alterações nas contagens das células sanguíneas, sonolência, tonturas, desorientação, alucinações, convulsões, febre, mal-estar, alterações da função renal (ácido úrico, ureia e creatinina) e a função hepática, hemorragia, distúrbios gastrointestinais (diarreia, obstipação e vômitos), anorexia e náuseas. A nível dermatológico foram referidos: alopecia, eritema, rash e atrofia da pele e unhas.		
<b>No final do tratamento devolva aos Serviços Farmacêuticos os medicamentos que tenham sobrado.</b>			
Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos. Data de elaboração deste folheto: Junho de 2009 Fonte da Informação: Resumo das Características do Medicamento e Physician's Handbook® (12th edition)		Tel. 275330000 Ext.11903	

Figura 1 Folheto informativo do fármaco hidroxicarbamida (exemplo)

# Anexo VIII


Requisição de MPE necessária no ato da dispensa.

<b>ANEXO X</b>						
REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO					N.º <input style="width: 50px;" type="text"/>	
Serviços Farmacêuticos do					Código <input style="width: 50px;" type="text"/> SERVIÇO <input style="width: 50px;" type="text"/> SALA	
Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código			
Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	
Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto  Data ___/___/___ N.º Mec. _____		Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto.  Data ___/___/___ N.º Mec. _____		Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___		
				Recebido por (ass. Legível) _____ _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___		

Figura 2 Impresso de requisição dos MPE


# Anexo IX

Formulário para a notificação de RAM.



## SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

### Notificação de Reacções Adversas a Medicamentos



Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa

**Confidencial**

#### A. Reacção adversa a medicamento (RAM)

Descrição	Data início <sup>1</sup>	Data fim	Duração RAM se < 1 dia
			h    min
			h    min
			h    min
			h    min

Considera a reacção adversa (ou o caso, se mais do que uma reacção)<sup>2</sup> grave?    Sim     Não

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 <sup>3</sup> (especifique em F.)

Tratamento da reacção 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 reacção     A reacção melhorou após suspensão     Ou manteve-se

Houve redução da posologia (especifique em F.)     Suspeita de interacção<sup>4</sup> entre medicamentos (especif. em F.)

O mesmo fármaco foi reintroduzido     Ocorreu reacção adversa idêntica quando da reintrodução

São conhecidas reacções anteriores ao mesmo fármaco     São conhecidas reacções anteriores a outros fármacos

Considera a relação causal:     Definitiva (certa)     Provável     Possível     Improvável

#### C. Medicamentos concomitantes, incluindo auto-medicação (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 \_\_\_\_\_  Feminino     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 reacção
<input type="checkbox"/> Cura com sequelas	<input type="checkbox"/> Desconhecida	<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reacção	

#### E. Profissional de saúde

Nome \_\_\_\_\_

Profissão \_\_\_\_\_ Especialidade \_\_\_\_\_

Local de trabalho \_\_\_\_\_

Contactos<sup>5</sup>:  Telefone/Telemóvel \_\_\_\_\_  e-mail \_\_\_\_\_

Data    / /    Assinatura \_\_\_\_\_

Figura 3 Formulário para notificação de RAM (frente)



## Anexo X

Constituição e competências das diferentes comissões presentes no Hospital.

Tabela 2 Resumo da Constituição e Competências das Comissões Hospitalares

Comissão	Constituição	Competências
<b>Comissão de Farmácia e Terapêutica</b>	Máximo de 6 membros, metade Médicos e metade Farmacêuticos.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acuar como órgão de ligação entre os serviços de ação medica e os serviços farmacêuticos;</li><li>• Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;</li><li>• Emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED;</li><li>• Velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;</li><li>• Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;</li><li>• Apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, apos emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital;</li><li>• Elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo diretor dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação medica;</li><li>• Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência.</li></ul>
<b>Comissão de Controlo de Infecção</b>	Um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico e um consultivo e um núcleo de membros dinamizadores ou elos de ligação	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elaborar o Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infecção e implementar um sistema de avaliação das ações empreendidas;</li><li>• Implementar políticas e procedimentos de prevenção e controlo da infecção, e monitorizalas através de auditorias periódicas. Proceder a revisão trienal das normas e sempre que surjam níveis de evidencia que o justifiquem;</li><li>• Conduzir a vigilância epidemiológica (VE) de acordo com os programas preconizados pelo PNCI e as necessidades das unidades de saúde;</li><li>• Investigar, controlar e notificar surtos de infecção, visando a sua efetiva prevenção;</li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar os riscos de infeção associados a novas tecnologias, dispositivos, produtos e procedimentos;</li> <li>• Colaborar com o serviço de aprovisionamento na definição de características de material e equipamento clínico e não clínico com implicações no controlo e prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;</li> <li>• Proceder, em articulação com os serviços de Higiene, Segurança e Saúde no Trabalho e de Gestão de Risco, a avaliação do risco biológico em cada serviço e desenvolver recomendações específicas, quando indicado;</li> <li>• Participar no planeamento e acompanhamento da execução de obras a fim de garantir a adequação a prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;</li> <li>• Participar no desenvolvimento e monitorização de programas de formação, campanhas e outras ações e estratégias de sensibilização;</li> <li>• Participar e apoiar os programas de investigação relacionados com as Infeções associadas aos Cuidados de Saúde, a nível nacional e internacional.</li> </ul>
<p><b>Comissão de Ética para a Saúde</b></p>	<p>São constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respetivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas;</li> <li>• Emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição ou serviço de saúde respetivo;</li> <li>• Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respetivo;</li> <li>• Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respetivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspetos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico;</li> <li>• Pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respetivo;</li> <li>• Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respetivo;</li> <li>• Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respetivo.</li> </ul>

## Anexo XI

Indicadores de qualidade e objetivos presentes nos setores dos SFH do CHCB.

Tabela 3 Indicadores e Objetivos de Qualidade presentes nos setores dos SFH do CHCB

<b>Área dos Serviços</b>	<b>Indicador ou objetivo a atingir</b>	
<b>Farmacêuticos</b>	Objetivo	Aumentar o número de comunicações (oral e poster)
<b>Geral</b>	Objetivo	Aumentar o registo de intervenções farmacêuticas
	Indicador	Avaliar a satisfação dos colaboradores
	Indicador	Avaliar a satisfação dos clientes internos
	Indicador	Controlo da satisfação dos utentes em ambulatório
<b>Administrativo</b>	Indicador	Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes
<b>Aquisição</b>	Objetivo	Diminuir o número de pedidos urgentes
	Indicador	Monitorizar o número de roturas de medicamentos
<b>Conferência e armazenamento</b>	Objetivo	Diminuir o número de não conformidades na entrada de medicamentos
	Objetivo	Diminuir a taxa de abate de medicamentos
	Indicador	Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 10
	Indicador	Monitorizar o número de artigos detetados em armazém cuja validade termina dentro de 4 meses
	Indicador	Monitorizar o número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos
<b>Armazenamento (gestão de gases)</b>	Indicador	Monitorizar as não conformidades no armazenamento
<b>Ensaio Clínicos</b>	Objetivo	Monitorizar o controlo de <i>stocks</i>
	Indicador	Avaliar a adesão à terapêutica
<b>Informação sobre medicamentos</b>	Objetivo	Aumentar o registo das informações cedidas
	Indicador	Contabilizar o tempo de resposta às questões (nº de respostas com demora superior a 30 minutos)
<b>Farmacotecnia</b>	Objetivo	Controlo de qualidade dos manipulados
	Objetivo	Melhorar o tempo de entrega e preparação de citotóxicos
	Indicador	Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 13 e armazém 10, respeitantes à farmacotecnia
	Indicador	Monitorizar o controlo microbiológico de superfície
	Indicador	Monitorizar o controlo microbiológico de produto
	Indicador	Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para

		carregamento
	Indicador	Monitorizar as não conformidades na manga da FDS
	Indicador	Monitorizar o número de discrepâncias de <i>stock</i> na FDS, no carregamento
Reposição por níveis	Objetivo	Monitorizar as não conformidades na reembalagem
	Indicador	Monitorizar as visitas dos TDT's aos serviços clínicos com medicamentos para detetar e corrigir as não conformidades existentes
Distribuição em ambulatório	Objetivo	Diminuir o número de reclamações na distribuição por níveis
	Objetivo	Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 20
	Indicador	Aumentar o número de folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa
	Indicador	Monitorizar o número de erros na dispensa (medicamento e dosagem) - só aplicável a doentes de ambulatório
	Indicador	Monitorizar a correta imputação aos centros de custo
Distribuição em dose unitária	Objetivo	Diminuir o número de erros de medicação distribuída em dose unitária
	Indicador	Garantir o cumprimento do horário de entrega
	Indicador	Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 12
	Indicador	Monitorizar o número de não conformidades no armazenamento no armazém 12
Farmacocinética	Objetivo	Aumentar a percentagem de propostas aceites
Distribuição de estupefacientes	Indicador	Monitorizar o número de não conformidades na contagem de estupefacientes
	Indicador	Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos
Distribuição de hemoderivados	Objetivo	Aumentar o número de circuitos encerrados nos serviços clínicos
	Indicador	Monitorizar a devolução de hemoderivados nas 24 horas
Farmácia Clínica e Farmacovigilância	Objetivo	Aumentar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços
	Indicador	Monitorizar o número de visitas efetuadas aos serviços sem visita clínica organizada
	Indicador	Monitorizar o número de fármacos incluídos farmacovigilância ativa

## Anexo XII

Panfleto informativo acerca da correta utilização da medicação para a esclerose múltipla.

### Esclerose Múltipla

#### Considerações úteis sobre a medicação



**Esclerose múltipla significa ter de se adaptar a situações de mudança.**

Se lhe foi diagnosticado recentemente esclerose múltipla é normal sentir dúvidas em relação à utilização da sua medicação.

**É importante lembrar que NÃO deve interromper o tratamento sem indicação do seu médico.**

**Não faça a sua medicação:**

- Se estiver grávida;
- Se a sua seringa/caneta estiver danificada;
- Se a solução apresentar cor ou partículas em suspensão.

**Não tenha medo de partilhar todas as suas dúvidas ou preocupações com pessoas que o podem ajudar como o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.**

**Se se sentir gravemente deprimido fale com o seu médico.**

Elaborado em Fevereiro 2013



Figura 5 Panfleto realizado sobre a correta utilização de medicação para a esclerose múltipla (exterior)

### Antes de administrar a sua medicação...

O seu medicamento para a esclerose múltipla deve ser guardada dentro da embalagem de origem para o proteger da luz.

No caso do seu medicamento ser guardado no frigorífico, **Não se esqueça de retirar a medicação do frio 15-30 minutos antes da administração.**

A administração do medicamento pode ser feita por si. Para isso, é muito importante que se certifique que está a fazer uma técnica correcta de injeção.

Todos os medicamentos para a Esclerose Múltipla têm um enfermeiro que lhe poderá dar apoio ao domicílio. Certifique-se que tem o seu contacto ou solicite-o na Farmácia do Hospital.

Sempre que se dirigir a instituições de saúde, informe todos os profissionais do medicamento que está a tomar.

Por exemplo quando lhe receitarem outros medicamentos ou fizer análises ao sangue.

### Administrar a injeção...

Tente tornar a sua injeção parte da sua rotina.

Reserve um tempo do seu dia para realizar a injeção certificando-se que o ambiente é calmo e reservado.

Lave as mãos com água e sabão imediatamente antes da administração.

Não administre o medicamento em zonas da pele com alteração da coloração, feridas ou que sinta inchaço, nódulos ou dor.

Utilize um local de injeção diferente cada vez que faz a injeção. É importante que tente fazer a administração sempre à mesma hora.

Nunca utilize a mesma seringa/caneta mais do que uma vez. Deite fora todo o material utilizado em recipiente adequado e entregue-o na farmácia.

### Após administrar a injeção...

Após administrar a sua injeção é normal que surjam alguns efeitos relacionados com a mesma.

É importante informar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico acerca do que sente após realizar a injeção.

Algumas pessoas referem que após a injeção têm sintomas do tipo gripal: dores de cabeça, dores nos músculos e articulações, arrepios, febre, mal-estar.

Existem formas simples de minimizar os sintomas gripais. O seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes de utilizar o medicamento e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

Se tiver febre, beba muita água para se manter hidratado.

Lembre-se que estes sintomas não são realmente uma gripe. São mais comuns no início do

Figura 6 Panfleto realizado sobre a correta utilização de medicação para a esclerose múltipla (interior)

## Anexo XIII

Representação esquemática da área de atendimento da farmácia Sant'Ana.

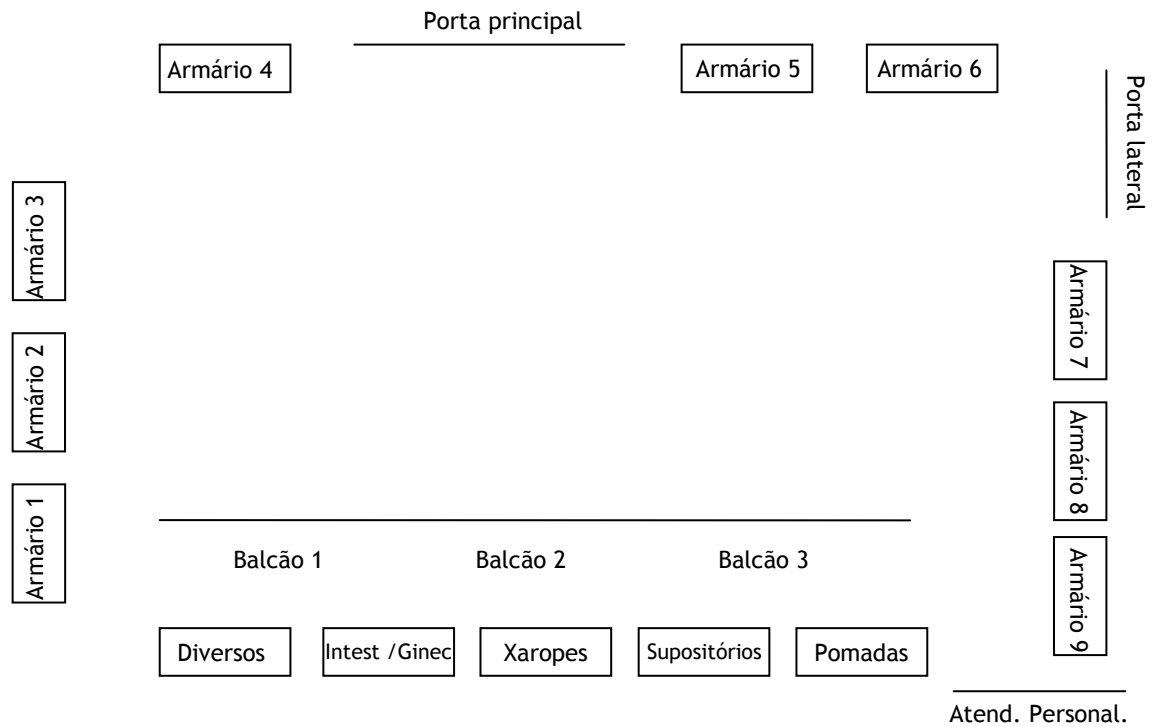


Figura 2 Representação esquemática da área de atendimento da Farmácia Sant'Ana

## Anexo XIV

Margens máximas de comercialização dos medicamentos comparticipados e não comparticipados.

Tabela 2 Margens recessivas de comercialização de medicamentos

PVA	Margem para o grossista	Margem para a Farmácia
≤ 5 €	11,2% PVA	27,9% PVA
5,01 - 7 €	10,85% PVA	25,7% PVA + 0,11€
7,01 - 10 €	10,6% PVA	24,4% PVA + 0,20€
10,01 - 20 €	10% PVA	21,9% PVA + 0,45€
20,01- 50 €	9,2% PVA	18,4% PVA + 1,15€
>50€	4,60 €	10,35 €

Adaptado do Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro.

## Anexo XV

Fluxograma de apoio à dispensa de receituário. Adaptado da portaria N.º 137-A/2012, de 11 de maio.

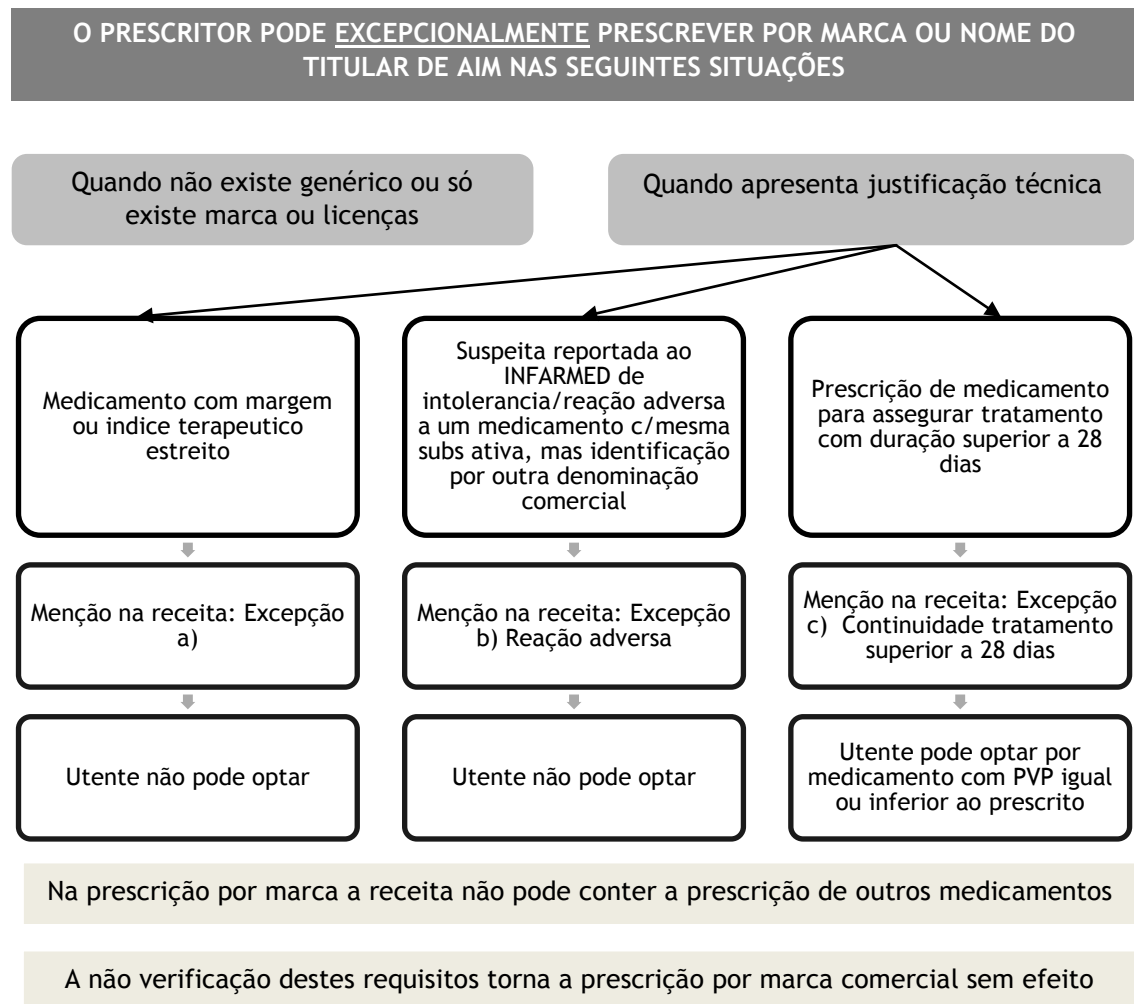


Figura 3 Fluxograma de apoio à dispensa de receituário

# Anexo XVI

Resumo da Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio.

Tabela 3 Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio

---

## Regras gerais de prescrição

---

1. A prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia.
2. Em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens.
3. Excetua -se do disposto no número anterior a prescrição de medicamentos para dispensa ao público em quantidade individualizada, sujeita a regulamentação própria.
4. Podem ser prescritas numa receita até quatro embalagens do mesmo medicamento no caso de os medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, entendendo -se como tal aquela que contém uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração.
5. A prescrição de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos.

---

## Prescrição medicamentos compartilhados

---

Também se aplicam as regras anteriores.

1. 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 situações de:
  - a) Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico compartilhado ou para a qual só exista original de marca e licenças;
  - b) Justificação técnica do prescritor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito.
2. Para efeitos do disposto no número anterior, 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.;
  - b) Fundada suspeita, 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.
3. As exceções previstas no número anterior são assinaladas pelo prescritor em local próprio da receita
4. A prescrição de medicamento compartilhado que inclua a denominação comercial é efetuada através de receita médica, da qual não pode constar a prescrição de outros medicamentos.

- 
5. Sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, deve constar na receita a sigla «R» junto dos dados do utente.
- 

#### **Prescrição medicamentos não comparticipados**

---

Aplicam-se também as regras anteriores.

1. A prescrição de medicamentos não comparticipados pode incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado
  2. Quando aplicável, o prescriptor indica na receita, as justificações técnicas que impedem o direito de opção do doente em relação ao medicamento prescrito (já referidas para os medicamentos comparticipados).
- 

#### **Prescrição excecional por via manual**

---

Pode realizar-se nas seguintes situações:

- a) Falência do sistema informático;
  - b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
  - c) Prescrição ao domicílio;
  - d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.
- 

#### **Validação da prescrição**

---

##### **Via eletrónica**

A receita só é válida se incluir:

- a) Número da receita;
- b) Local de prescrição;
- c) Identificação do médico prescriptor;
- d) Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;
- e) Entidade financeira responsável;
- f) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos,
- g) Denominação comum internacional da substância ativa;
- h) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- i) Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- j) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;
- k) Data de prescrição;
- l) Assinatura do prescriptor

##### **Via manual**

A receita só é válida se incluir:

- a) Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;
  - b) Vinheta identificativa do médico prescriptor;
  - c) Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor;
  - d) Identificação da exceção;
  - e) Nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema;
  - f) Entidade financeira responsável;
  - g) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos,
  - h) Denominação comum internacional da substância ativa;
  - i) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
-

---

A receita é válida pelo prazo de 30 dias a contar da sua data de emissão, sendo que a receita pode ser renovável, contendo até três vias, com o prazo de validade de 6 meses, contado desde a data de prescrição.

- j) Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- k) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;
- l) Data de prescrição;
- m) Assinatura do prescriptor.

Não é admitida mais do que uma via da receita manual.

---

#### **Informação ao utente**

---

Aquando da prescrição por via eletrónica é disponibilizada ao utente a guia de tratamento contendo informação impressa sobre os preços de medicamentos comercializados que cumpram os critérios da prescrição.

No momento de dispensa o farmacêutico, ou seu colaborador devidamente habilitado, deve informar o doente sobre o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo.

---

#### **Opção do utente**

---

O utente tem direito de escolha de entre os medicamentos que cumpram a prescrição médica, exceto:

- a) Nas situações previstas pelas alíneas a) e b)
- b) Em medicamentos comparticipados na situação em que o medicamento prescrito contém uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico comparticipado ou para a qual só exista original de marca e licenças;
- c) Em medicamentos não comparticipados, na situação em que o medicamento prescrito contém uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico ou para a qual só exista original de marca e licenças.

Nas situações previstas pela alínea c), o direito de opção do utente está limitado a medicamentos com preço inferior ao do medicamento prescrito.

O exercício, ou não, do direito de opção do utente, é demonstrado através da respetiva assinatura, ou do seu representante, em local próprio da receita médica, no momento da dispensa.

---

#### **Dispensa de medicamentos**


---

1. As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo.
  2. As farmácias devem dispensar o medicamento de menor preço, salvo se for outra a opção do utente.
-

- 
3. No ato da dispensa de medicamentos, o farmacêutico, ou quem o coadjuve, deve datar, assinar e carimbar a receita médica, devendo ser impressos informaticamente os respectivos códigos identificadores.
  4. No ato de dispensa de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, o farmacêutico verifica a identidade do adquirente e anota no verso da receita impressa o nome, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte, indicando a data de entrega e assinando de forma legível. Para identificação do adquirente, o farmacêutico pode ainda aceitar outros documentos, desde que tenham fotografia do titular, devendo, nesse caso, recolher a assinatura deste.
  5. As farmácias conservam em arquivo adequado, pelo período de três anos, uma reprodução em papel ou em suporte informático das receitas que incluam medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos, ordenadas por data de aviamento.
-

# Anexo XVII

Modelo de receita médica da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento constante do Despacho n.º 15700/2012.

Receita Médica Nº		(representação em código de barras e caracteres)	
			
Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R. C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)			
(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)	
R <sub>x</sub> DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia		N.º Extenso	Identificação Ótica
1 2 3 4			
Validade: 30 dias Data: aaaa-mm-dd		Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	

Guia de tratamento para o utente	
Receita Médica Nº: (representação em código de barras e caracteres)	
Local de Prescrição: Prescritor: Utente:	Telefone:
Código Acesso: (informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	Código Direito opção:
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º	
1 2 3 4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED(www.infarmed.pt);</li> <li>• Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)</li> <li>• Fale com o seu médico ou farmacêutico</li> </ul>	
Data: aaaa-mm-dd	
Processado por computador - software, versão - empresa	

Figura 4 Novo modelo de receita médica (eletrónica)



## Anexo XVIII

Alterações na impressão do verso de receita. Ofício Circular N.º1162/2013 de 26 de março de 2013.

- Passa a existir apenas uma assinatura do utente (tem de assinar a receita apenas uma vez, independentemente de ter exercido ou não o direito de opção, confirmando simultaneamente os medicamentos dispensados);
- Se um ou mais medicamentos dispensados tiver um PVP maior que o PVP5 o SIFARMA imprimirá a frase **“Exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato”**;
- Se todos os medicamentos dispensados tiverem um PVP menor ou igual ao PVP5, o SIFARMA imprimirá a frase **“não exerci direito de opção”**;
- Se uma receita conter apenas um medicamento prescrito e apresentar a justificação Exceção C) continuidade de tratamento superior a 28 dias, a farmácia tem de marcar no SIFARMA esta opção (tal como acontece atualmente), para que seja impressa a frase **“Exerci o direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias”**;
- Se todos os medicamentos dispensados não possuírem grupo homogéneo e consequentemente PVP5, o SIFARMA não imprimirá qualquer frase, relativa ao exercício do direito de opção, em virtude do Despacho n.º 15700/2012, de 10 de dezembro, que aprova o novo modelo de receita, não determinar qualquer menção por parte do utente neste grupo de medicamentos.

## Anexo XIX

Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária.

Tabela 4 Regimes de Participação Especiais em Farmácia Comunitária

Patologia Especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LÚPUS	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 13020/2011 (2ª série), de 20 de setembro	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	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

<b>ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE</b>	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06 , alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
<b>DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE</b>	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008	90%	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 Rectificação 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
<b>DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE</b>	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008	90%	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
<b>PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA</b>	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação 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
<b>PSORÍASE</b>	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

## Anexo XX

Alterações ocorridas ao nível dos códigos representativos dos organismos de participação.  
Adaptado do Ofício Circular nº 1177/2013, de 27 de março de 2013.

SNS	ADSE	ADM	PSP	GNR
01 - SNS	02 - ADSE	15 - ADM	18 - SAD/PSP	17 - SAD/GNR
48 - SNS-Pensionistas	57 - ADSE/Pensionistas	50 - ADM-P650 (pensionista)	S4 - SAD/PSP-Pensionista	S2 - SAD/GNR/Pensionista
45 - SNS-Diplomas	59 - ADSE/Diplomas			
49 - SNS-Pens-Diplomas	68 - ADSE/Pens-Diplomas			
41 - SNS-D-Profissionais				
42 - SNS-Paramioidose	SP - ADSE/Paramioidose	SD - 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
DS - SNS-Prod Diabetes	DJ - 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**

Figura 6 Alterações ocorridas ao nível dos organismos de participação

## Anexo XXI

Requisitos obrigatórios de entrega ao INFARMED relativos a estupefacientes e psicotrópicos.

Tabela 5 Documentos de envio obrigatório ao INFARMED relativos aos MPE

Documentos / Registos de envio obrigatório ao INFARMED	
Documento Estupefacientes e Psicotrópicos	Prazo
Fotocópia da receita manual de medicamentos com substâncias compreendidas nas Tabelas I, II e IV	Mensal (até ao dia 8 do mês seguinte)
Registo das receitas médicas aviadas relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I, II-B e II-C	Trimestral (até 15 dias após termo de cada trimestre)
Listagem referente às receitas materializadas ou respetivas vias relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I, II e IV	Mensal (até dia 8 do segundo mês seguinte àquele que respeita)
Relatório anual (resultado do encerramento do registo de entradas e saídas das Tabelas I, II e IV, e nome e quantidade das substâncias e preparações existentes no dia 31 de dezembro)	Até dia 31 de janeiro do ano seguinte

## Anexo XXII

Lista de situações passíveis de automedicação. Adaptado do Despacho nº17690/2007 de 23 de julho.

Tabela 6 Situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	a) Diarreia b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado) c) Pirose, enfartamento, flatulência d) Obstipação e) Vômitos, enjoo 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
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 infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)
Cutâneo	a) Queimaduras de 1º grau incluindo solares b) Verrugas c) Acne ligeiro a moderado d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas e) Micoses interdigitais f) Ectoparasitoses g) Picadas de insetos h) <i>Pitiríase capitis</i> (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 rectal m) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio
Nervoso / psique	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

<b>Muscular / ósseo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dores musculares ligeiras a moderadas</li> <li>b) Contusões</li> <li>c) Dores pós-traumáticas</li> <li>d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite)</li> <li>e) Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática</li> </ul>
<b>Geral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Febre (&lt; 3 dias)</li> <li>b) Estados de astenia de causa identificada</li> <li>c) Prevenção de avitaminoses</li> </ul>
<b>Ocular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias</li> <li>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</li> <li>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</li> </ul>
<b>Ginecológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dismenorreia primária</li> <li>b) Contraceção de emergência</li> <li>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos</li> <li>d) Higiene vaginal</li> <li>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal</li> <li>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual</li> <li>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido</li> </ul>
<b>Vascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Síndrome varicosa - terapêutica tópica adjuvante</li> <li>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)</li> </ul>

## Anexo XXIII

Material necessário a estar presente na farmácia para a preparação de manipulados. Adaptado da na Portaria nº 594/2004 de 2 de junho.

- Matrizes de várias capacidades;
- Alcoómetro;
- Papel de filtro;
- Almofariz de vidro e almofariz de porcelana;
- Papel indicador de pH universal;
- Balança de precisão sensível ao mg;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Banho de água termostaticado;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Cápsulas de porcelana;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Copos de várias capacidades;
- Tamises FVII, com abertura de malha 180mcm e 355mcm (com fundo e tampa);
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Termómetros (escala mínima até 100°C);
- Funis de vidro;
- Vidros de relógio.

## Anexo XXIV

Resumo de documentos contabilísticos e respetivas definições.

Tabela 7 Documentos contabilísticos - definições

Conceito	Definição
<b>Guia de remessa</b>	Documento que acompanha carga, vinda de um fornecedor até à entidade que a requisitou. Apresenta os dados do fornecedor, da farmácia, data e hora de envio, N° da guia, produtos (com código, quantidade encomendada, quantidade enviada, PVP, PVF e IVA), total da guia.
<b>Fatura</b>	Documento comercial que justifica a venda de produtos. Tem em detalhe os produtos comprados e enviados pelo fornecedor. Apresenta os dados do fornecedor, da farmácia, data e hora de envio, N° da fatura, produtos (com código, quantidade enviada, PVP, PVF e IVA), total da fatura.
<b>Recibo</b>	Documento emitido que comprova a transação/pagamento.
<b>Nota de Devolução</b>	Documento que acompanha produtos devolvidos, com as informações do produto e motivo da devolução.
<b>Nota de crédito</b>	Documento comercial comprovativo de que um vendedor devolve crédito ao comprador. Contém: código, data, dados do vendedor e do comprador, condições de pagamento, produtos com respetivo preço e quantidade, e total do crédito. Pode ainda referir o número de fatura correspondente e justificação da devolução do crédito.
<b>Inventário</b>	Contagem e verificação dos produtos em <i>stock</i> .
<b>Balancete</b>	Quadro recapitulativo onde consta a soma dos débitos e dos créditos de cada transação e respetivos saldos. No final o débito terá de ser igual ao crédito.

Consultado em <http://contabilista.pt/> a 13 de maio de 2013