



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Avaliação *in vitro* da Toxicidade da Clomipramina e do Hipericão nas Linhas Celulares HepG2 e Caco-2

**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Cátia Grilo Marques

Versão Final

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

Orientador: Doutora Ana Isabel de Jesus Martinho
Co-orientador: Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo

Covilhã, Abril de 2015

Este trabalho foi realizado no âmbito do projecto com referência CENTRO-07-ST24-FEDER-002012, intitulado “*Therapeutic drug monitoring on age related diseases*”, financiado pelo Programa Operacional Regional do Centro 2007-2013 QREN (Programa “Mais Centro”).

Agradecimentos

À minha orientadora Doutora Ana Martinho por toda a disponibilidade, apoio, motivação e conhecimentos transmitidos ao longo desta última etapa.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo, por toda a disponibilidade e orientação fornecida durante esta etapa.

À Professora Doutora Luiza Granadeiro pela cedência das células HepG2.

À Sara Silva pela ajuda prestada durante o trabalho laboratorial.

Ao Dr. António Pereira Martins pela oportunidade de estagiar na Farmácia Pereira Martins, assim como a toda a equipa da Farmácia Pereira Martins pela simpatia, disponibilidade e amabilidade constantes, e por todos conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio.

À Dra. Olímpia Fonseca e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira agradeço toda a disponibilidade, orientação e conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio.

A todos os amigos que me acompanharam nesta longa jornada, em especialmente à Joana, Sara e Tânia por todo o carinho, amizade e apoio ao longo de todo este percurso.

À minha família que sempre me apoiou nos momentos mais difíceis, em especial aos meus pais e irmã pelo apoio e paciência incondicionais, que sempre acreditaram em mim e que me incentivaram nos momentos mais difíceis.

Índice

Resumo	xi
Palavras-chave	xii
Abstract	xiii
Keywords	xiv
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
Capítulo I - Avaliação <i>in vitro</i> da toxicidade da Clomipramina e do Hipericão nas Linhas Celulares HepG2 e Caco-2	1
1. Introdução	1
1.1. A depressão	1
1.2. Antidepressivos	2
1.2.1. Clomipramina	3
1.2.1.1. Propriedades físico-químicas	4
1.2.1.2. Indicações terapêuticas	4
1.2.1.3. Farmacocinética	4
1.2.1.4. Mecanismo de acção	6
1.2.1.5. Doses terapêuticas	6
1.2.1.6. Efeitos adversos e tóxicos	7
1.2.1.7. Interacções farmacológicas	7
1.3. <i>Hypericum perforatum</i>	8
1.3.1. Características gerais	8
1.3.2. Mecanismo de acção	10
1.3.3. Efeitos adversos e tóxicos	10
1.3.4. Interacções farmacológicas	10
2. Justificação e Objectivos	13
3. Material e Métodos	15
3.1. Soluções e meios de cultura	15
3.2. Instrumentação	15
3.3. Linhas celulares	16
3.3.1. Linhas celulares utilizadas	16
3.3.2. Cultura celular	16
3.3.2.1. Descongelamento de células	16
3.3.2.2. Tripsinização de células	17
3.3.2.3. Contagem do número de células	17
3.3.2.4. Congelamento de células	18
3.4. Incubação das linhas celulares com os compostos em estudo	18
3.5. Ensaio de citotoxicidade (MTT)	19

3.5.1. Introdução teórica	19
3.5.2. Protocolo experimental	19
3.6. Análise estatística dos resultados	19
4. Resultados e Discussão	21
4.1. Células HepG2	21
4.1.1. Incubação com clomipramina	21
4.1.2. Incubação com extracto de hipericão	23
4.1.3. Incubação simultânea com clomipramina e extracto de hipericão	24
4.2. Células Caco-2	26
4.2.1. Incubação com clomipramina	26
4.2.2. Incubação com extracto de hipericão	27
4.2.3. Incubação simultânea com clomipramina e extracto de hipericão	29
4.3. Comparação dos resultados das duas linhas celulares	30
5. Conclusão	31
6. Referências	33
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	41
1. Introdução	41
2. Organização da farmácia	41
2.1. Recursos humanos	41
2.2. Instalações e equipamentos	42
2.3. Recursos informáticos	44
3. Meios de informação	45
4. Aprovisionamento e armazenamento	45
4.1. Elaboração de encomendas	45
4.2. Recepção de encomendas	46
4.3. Armazenamento	47
4.4. Processo de devolução	48
4.5. Controlo dos prazos de validade	48
5. Relação Farmacêutico - Utente - Medicamento	49
5.1. Farmacovigilância	49
5.2. VALORMED	50
6. Dispensa de medicamentos	50
6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica	50
6.1.1. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)	52
6.1.2. Regimes de participação	53
6.1.3. Conferência do receituário	53
6.2. Automedicação e indicação farmacêutica	54
7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos	55
7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene corporal	56
7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	56

7.3. Produtos dietéticos infantis	56
7.4. Suplementos alimentares e produtos fitoterapêuticos	57
7.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário	57
7.6. Dispositivos médicos	57
8. Manipulados	58
9. Medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos	59
9.1. Medição da pressão arterial (PA)	60
9.2. Medição do colesterol total e triglicéridos	61
9.3. Medição da glicémia capilar	61
10. Processamento do receituário e facturação	62
11. Conclusão	63
12. Referências	63
Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	69
1. Introdução	69
2. Gestão dos serviços farmacêuticos	69
2.1. Selecção e aquisição	70
2.2. Recepção e conferência de encomendas	70
2.3. Armazenamento	71
2.3.1. Organização	71
2.3.2. Controlo dos prazos de validade	73
2.3.3. Controlo do <i>stock</i>	73
2.3.4. Rotulagem	74
3. Distribuição	74
3.1. Distribuição tradicional ou clássica	74
3.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	75
3.3. Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis™</i>	76
3.4. Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)	77
3.5. Distribuição a doentes em regime ambulatorio	79
3.6. Medicamentos sujeitos a controlo especial	81
3.6.1. Hemoderivados	81
3.6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)	82
3.6.3. Talidomida	83
4. Farmacotecnia	84
4.1. Preparação de medicamentos citotóxicos injectáveis	85
4.2. Preparação de nutrição parentérica e de outras preparações estéreis	87
4.3. Preparação de medicamentos e produtos farmacêuticos não estéreis	88
4.4. Reembalagem de medicamentos	89
4.5. Preparação de água purificada	90
5. Informação sobre medicamentos	90
6. Farmacocinética clínica	91

7. Farmácia clínica	92
8. Farmacovigilância	93
9. Ensaios clínicos	94
10. Conclusão	95
11. Referências	95
Anexos	97

Resumo

O presente relatório descreve as actividades desenvolvidas no âmbito do meu estágio curricular inserido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Encontra-se dividido em três capítulos que correspondem ao trabalho desenvolvido nas áreas de investigação, farmácia comunitária e farmácia hospitalar.

No primeiro capítulo (I) está descrito todo o trabalho desenvolvido no âmbito do estágio curricular na componente de investigação desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã.

A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais prevalentes e caracteriza-se por sentimentos de perda do interesse, tristeza ou culpa, interferindo com o dia-a-dia habitual dos indivíduos que sofrem desta doença. O seu tratamento faz-se essencialmente através de psicoterapia e farmacoterapia, sendo que, hoje em dia, a farmacoterapia antidepressiva para estas patologias possui várias classes de fármacos, entre elas os antidepressivos tricíclicos. Estes actuam através da inibição dos receptores de serotonina e noradrenalina, levando ao seu aumento na fenda sináptica. A clomipramina é um dos fármacos pertencentes a esta classe farmacológica, sendo bastante utilizada no tratamento da depressão e de outras doenças tais como desordens obsessivo-compulsivas ou ataques de pânico. O *Hypericum perforatum*, vulgarmente designado por hipericão ou erva de São João, é uma planta medicinal amplamente consumida a nível mundial e tradicionalmente utilizada para o tratamento de depressões leves a moderadas. No entanto, esta planta é muitas vezes utilizada concomitantemente com fármacos, levando à ocorrência de muitas interacções farmacológicas.

Este trabalho teve como objectivo avaliar a citotoxicidade da clomipramina e do *Hypericum perforatum* nas células HepG2 e Caco-2, quando incubados isoladamente ou em conjunto, através de ensaios de MTT. Para tal, a citotoxicidade dos compostos incluídos no estudo foi avaliada a diferentes concentrações: 1, 10, 100 e 200 μM de clomipramina; 1 e 10 μM de *Hypericum perforatum*; e 1/1 e 10/10 μM de clomipramina e *Hypericum perforatum* simultaneamente, cada uma das quais foi estudada em diferentes tempos de incubação: 12, 24, 48 e 72 h.

De um modo geral, os resultados obtidos mostraram que tanto a clomipramina como o *Hypericum perforatum* podem ser citotóxicos em ambas as linhas celulares, dependendo quer da concentração quer do tempo de incubação das células com esses compostos. Além disso, em ambas as linhas celulares, a citotoxicidade resultante da incubação com ambos os compostos segue um perfil relativamente semelhante comparativamente à incubação das células apenas com extracto de hipericão.

O capítulo II descreve todas as actividades desempenhadas durante o estágio curricular em farmácia comunitária efectuado na Farmácia Pereira Martins, em Torres Novas, entre 16 de Junho e 29 de Agosto de 2014.

O capítulo III reflecte todas as actividades desenvolvidas e as capacidades adquiridas durante o estágio curricular realizado nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, na Covilhã, entre 1 de Setembro e 24 de Outubro de 2014.

Palavras-chave

Clomipramina; Extracto hidroalcoólico de *Hypericum perforatum*; Citotoxicidade; HepG2; Caco-2; ensaios de MTT; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.

Abstract

The present dissertation describes all the activities carried out during my curricular training integrated in the curricular plan of the Pharmaceutical Sciences Master's degree. It is divided into three main chapters, corresponding to the work developed in the research area and community and hospital pharmacies.

The first chapter (I) describes all the results obtained during the curricular training in the Health Sciences Research Centre of University of Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã.

Depression is one of the most prevalent psychiatric disorders and it is mainly characterized by feelings of loss of interest, sadness or guilt, thus interfering with the normal daily life of individuals which suffer from this disease. Usually, its treatment involves psychotherapy and pharmacotherapy. Currently, the antidepressant pharmacotherapy for these pathologies includes many classes of drugs, such as tricyclic antidepressants, which act through the inhibition of serotonin and norepinephrine receptors, leading to an increase of these neurotransmitters in the synaptic cleft. Clomipramine is one of the drugs belonging to this pharmacological class and it is widely used in the treatment of depression and other conditions such as obsessive compulsive disorders or panic attacks. The *Hypericum perforatum*, usually referred St. John's wort, is a medicinal plant very consumed worldwide and extensively used in the traditional treatment of depression. However, it is often used concurrently with various drugs leading to the occurrence of many pharmacological drug interactions.

In this context, this work aimed to evaluate the cytotoxicity of clomipramine and *Hypericum perforatum* in HepG2 and Caco-2 cells when incubated alone or together, through MTT assays. The cytotoxicity of the compounds, clomipramine and/or *Hypericum perforatum*, were evaluated at different concentrations: 1, 10, 100 and 200 μM of clomipramine; 1 and 10 μM of *Hypericum perforatum*; and 1/1 and 10/10 μM of clomipramine and *Hypericum perforatum* simultaneously, each of them at different periods of incubation: 12, 24, 48 and 72 h.

Overall, the results showed that both clomipramine and *Hypericum perforatum* may be cytotoxic in both cell lines, depending on the concentration and on the incubation period. Also, the incubation with both compounds seems to follow a relative similar pattern comparing to the isolated incubation with *Hypericum perforatum* extract.

The second chapter (II) describes all the activities performed during the curricular training in a community pharmacy, Farmácia Pereira Martins, in Torres Novas, between June 16th and August 29th 2014.

The third chapter (III) reflects all the activities developed and all the skills acquired during the training held in the pharmaceutical services of the Centro Hospitalar Cova da Beira, in Covilhã, between September 1st and October 24th 2014.

Keywords

Clomipramine; *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract; Cytotoxicity; HepG2; Caco-2; MTT assays; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.

Lista de Figuras

Figura 1. Esquema representativo da molécula de clomipramina.	4
Figura 2. Vias metabólicas da clomipramina.	5
Figura 3. Percentagem da viabilidade celular relativa das células HepG2 após incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	22
Figura 4. Percentagem da viabilidade celular relativa das células HepG2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	23
Figura 5. Percentagem da viabilidade celular relativa das células HepG2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	25
Figura 6. Percentagem da viabilidade celular relativa das células Caco-2 após incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	26
Figura 7. Percentagem da viabilidade celular relativa das células Caco-2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	28
Figura 8. Percentagem da viabilidade celular relativa das células Caco-2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	29

Lista de Tabelas

Tabela I. Classes farmacológicas de antidepressivos e respectivos exemplos.	3
Tabela II. Compostos bioactivos presentes no hipericão.	9
Tabela III. Concentrações de clomipramina, hipericão e clomipramina + hipericão incluídas no estudo.	19
Tabela IV. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células HepG2 após a sua incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 μ M) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	21
Tabela V. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células HepG2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μ M) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	23
Tabela VI. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células HepG2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 μ M) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	24
Tabela VII. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células Caco-2 após a sua incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 μ M) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	26
Tabela VIII. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células Caco-2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μ M) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	27
Tabela IX. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células Caco-2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 μ M) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0.05$).	29
Tabela X. Valores de referência para a pressão arterial.	61
Tabela XI. Valores de referência para a glicémia capilar.	62

Lista de Acrónimos

5-HT - Serotonina

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

AO - Assistente Operacional

AUE - Autorização de Utilização Especial

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHCB - Centro Hospitalar Cova da Beira

CO₂ - Dióxido de carbono

CYP - Citocromo P

DA - Dopamina

DCI - Denominação Comum Internacional

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

D.L. - Decreto-Lei

DMEM-C - *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose - completo*

DMEM-I - *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose - incompleto*

DMSO - Dimetilsulfóxido

FAP - Formulários de Autorização de Prescrição

FBS - Soro Fetal Bovino

FDS - *Fast Dispensing System*

FEFO - *First-expire First-out*

FGP - Formulário Galénico Português

FHNM - Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

FIT - Formulários para o Início do Tratamento

FP - Farmacopeia Portuguesa

H. perforatum - Hypericum perforatum

HCl - Ácido Clorídrico

HTA - Hipertensão Arterial

IMAO - Inibidor da Monoamina Oxidase

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

ISRS - Inibidor Selectivo da Recaptação de Serotonina

ISRSN - Inibidor Selectivo da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

IVA - Imposto de Valor Acrescentado

LH - Logística Hospitalar

MAO - Monoamina Oxidase

MEP - Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-DEF - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSAR - Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica
MTT - Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio
NA - Noradrenalina
NET - Receptor de Recaptação da Noradrenalina
NP - Nutrição Parentérica
PA - Pressão Arterial
PBS 1X - Tampão Fosfato Salino 1X
PDA - Assistente Pessoal Digital
PRM - Problema Relacionado com o Medicamento
PVP - Preço de Venda ao Público
RAM - Reacção Adversa ao Medicamento
RCM - Resumo das Características do Medicamento
RPM - Rotações por minuto
RPMI-C - *Roswell Park Memorial Institute medium - completo*
RPMI-I - *Roswell Park Memorial Institute medium - incompleto*
SA - Serviço de Aprovisionamento
SERT - Receptor de Recaptação da Serotonina
SF - Serviços Farmacêuticos
SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SNC - Sistema Nervoso Central
SNS - Serviço Nacional de Saúde
TCA - Antidepressivo tricíclico
TDT - Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC - Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCI - Unidade de Cuidados Intensivos
UCAD - Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
VMER - Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Avaliação *in vitro* da Toxicidade da Clomipramina e do Hipericão nas Linhas Celulares HepG2 e Caco-2

1. Introdução

1.1 A depressão

A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns na população em geral, estimando-se que mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo sofram desta doença [1, 2]. Só na Europa, em 2004, o número de doentes com depressão atingiu os 21 milhões de pessoas [3]. Segundo a Organização Mundial de Saúde estima-se que em 2020 a depressão seja responsável pela segunda maior carga global de doença, logo a seguir às doenças cardíacas [4].

A depressão é descrita como uma doença na qual prevalecem sentimentos de perda do interesse ou prazer em geral, tristeza e culpa. Está também associada à ocorrência de distúrbios do sono, de apetite ou de concentração, sendo uma das principais causas mundiais de morbidade. Esta é uma doença de longa duração ou recorrente que interfere com o dia-a-dia normal do doente [5]. A taxa de recorrência desta doença é bastante elevada, sendo que a sua probabilidade é de 50 % após o primeiro episódio de depressão, atingindo os 70 % após o segundo episódio e os 90 % após o terceiro [6]. Além disso, estudos sugerem ainda que após cada episódio há um agravamento dos sintomas depressivos e a probabilidade de resistência ao tratamento é maior [7].

A ocorrência de depressão está associada a uma série de factores de risco, entre eles, o histórico pessoal e familiar, cuja probabilidade de ocorrência é duas a três vezes maior; o sexo, pois pessoas do sexo feminino têm duas vezes mais probabilidade de vir sofrer desta doença comparativamente com as pessoas do sexo masculino [8]; a gravidez, na medida em que 10 a 20 % das grávidas desenvolve depressão pós-parto [9]; os eventos desfavoráveis na vida, tais como situações humilhantes ou de perda; algumas comorbidades como por exemplo esclerose múltipla [10], diabetes *mellitus* [11], acidente vascular cerebral [12], e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [13, 14], entre outros.

As causas biológicas que estão na base do aparecimento da depressão ainda não se encontram completamente clarificadas. No entanto, existem algumas teorias, nomeadamente a teoria

das monoaminas que defende que a depressão resulta de uma diminuição dos neurotransmissores monoamina, como a serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA), no sistema nervoso central (SNC) [15]. No entanto, outras teorias têm surgido como forma de explicar as possíveis causas associadas ao surgimento da depressão: a hipótese da sensibilidade dos receptores, que defende que para além da alteração dos níveis de neurotransmissores também ocorrem alterações ao nível da sensibilidade dos receptores pós-sinápticos [16]; a hipótese permissiva, que defende que o importante é o balanço entre os níveis de 5-HT e NA e não tanto os valores absolutos destes neurotransmissores; a hipótese hormonal, que defende que a depressão se deve a modificações na libertação de 5-HT, NA e acetilcolina devido a alterações ao nível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal [16].

O tratamento da depressão assenta essencialmente na terapia farmacológica e na psicoterapia. Nas suas formas mais leves normalmente é utilizada apenas a psicoterapia, enquanto que para formas mais graves são vulgarmente utilizadas ambas as terapias. Nas formas muito graves, para além das duas anteriores, é ainda utilizada a terapia electroconvulsiva [17].

1.2 Antidepressivos

A revolução no tratamento farmacológico da depressão deu-se nos anos 50, aquando da descoberta ocasional de duas moléculas precursoras das duas classes de antidepressivos da primeira geração, os antidepressivos tricíclicos (TCA) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) [16]. De facto, a imipramina, molécula precursora dos TCAs, foi descoberta em estudos que pretendiam produzir anti-histamínicos, mas nos quais também foi testado o seu potencial para a esquizofrenia, uma vez que a molécula de partida foi o antipsicótico cloropromazina [18]. Por sua vez, a molécula precursora dos IMAOs, a iproniazida, foi descoberta a partir da isoniazida durante estudos de desenvolvimento de novos fármacos antituberculosos [18].

Os IMAOs actuam por inibição irreversível da acção da monoamina oxidase (MAO), impedindo assim a degradação enzimática dos neurotransmissores 5-HT, NA e dopamina (DA) [16, 19]. Esta classe farmacológica apresenta diversos efeitos adversos que incluem a dificuldade em dormir, a sensação de boca seca, palpitações, confusão, fraqueza, e a promoção de hipertensão arterial que, por vezes, é potencialmente fatal [16, 19]. No entanto, em Portugal, estes fármacos não estão atualmente disponíveis, sendo apenas comercializados os inibidores reversíveis da monoamina oxidase A, que possuem menos efeitos secundários [16, 20].

Os TCAs actuam através da inibição da recaptação de NA e 5-HT no SNC [21] onde, além de actuarem a nível dos receptores de NA e 5-HT, interagem ainda com receptores de histamina, muscarínicos, α_1 -adrenérgicos, o que vai potenciar a ocorrência de efeitos adversos [19].

Estes fármacos são responsáveis por vários efeitos adversos que incluem hipotensão ortostática, visão turva, sensação de boca seca, taquicardia e convulsões, entre outros [22]. Por causa dos efeitos adversos anteriormente referidos para ambas as classes farmacológicas foram desenvolvidos outros fármacos mais selectivos e com menos efeitos adversos: os inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) [19, 23]. Destes, os ISRS são considerados os antidepressivos de primeira linha e são uma das classes farmacológicas, actualmente, mais prescritas [19, 24], sobretudo por serem mais seguros e melhor tolerados comparativamente aos fármacos mais antigos. Contudo, esta classe de fármacos também apresenta alguns efeitos adversos entre eles: distúrbios do sono, ansiedade, náuseas e disfunção sexual [16, 22, 24].

O mecanismo de acção desta classe farmacológica consiste na inibição do transportador de 5-HT, que medeia a sua recaptação pré-sináptica [24], promovendo o aumento dos níveis extracelulares destes neurotransmissores [25]. Além disso, devido ao facto de actuarem a nível serotoninérgico e noradrenérgico os ISRSN possuem uma maior eficácia e um tempo de actuação mais rápido comparativamente aos restantes antidepressivos [26].

Além das quatro classes farmacológicas de antidepressivos mencionadas anteriormente, em Portugal existem comercializadas outras classes de antidepressivos, sendo todas elas apresentadas na tabela I, assim como alguns exemplos de fármacos pertencentes a cada uma dessas classes [20].

Tabela I. Classes farmacológicas de antidepressivos e respectivos exemplos [20].

Classe Farmacológica	Exemplos de fármacos
TCA	Amitriptilina, clomipramina, imipramina, mirtazapina
IMAO	Moclobemida, pirlindol
ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina
ISRSN	Duloxetina, milnaciprano, venlafaxina
Agonistas dos receptores da melatonina	Agomelatina
Outros	Oxitriptano, tianeptina

1.2.1. Clomipramina

A clomipramina é um antidepressivo dibenzazepínico tricíclico [27] e é um análogo 3-cloro da imipramina (figura 1) [28].

A clomipramina, ou cloridrato de 3-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina [29], é uma molécula anfifílica com um anel tricíclico hidrofóbico e um grupo amónio polar [30].

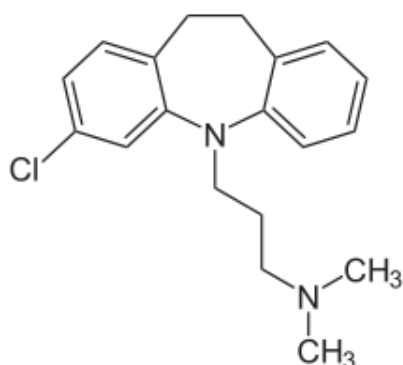


Figura 1. Esquema representativo da molécula de clomipramina (adaptado de [16]).

1.2.1.1. Propriedades físico-químicas

Trata-se uma substância lipossolúvel [31], com um coeficiente de partição octanol-água de 3,88 e um pKa de 9,5 [30]. Estas propriedades têm especial importância ao nível do seu padrão de distribuição, da sua ligação a proteínas plasmáticas e da facilidade ou não de atravessar membranas, daí que este seja um fármaco com uma rápida distribuição e uma elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas [16].

1.2.1.2. Indicações terapêuticas

Este fármaco está indicado para o tratamento da depressão, desordens obsessivo-compulsivas, fobias e ataques de pânico [32]. Além destas indicações existem alguns estudos que comprovam a sua eficácia no tratamento da ejaculação precoce [33, 34] e da dor crónica [35,36].

1.2.1.3. Farmacocinética

- Absorção

A clomipramina é rapidamente absorvida no tracto gastrointestinal [29]. Este fármaco possui uma biodisponibilidade de 50 %, pois sofre metabolismo de primeira passagem a nível hepático originando o metabolito activo desmetilclomipramina [37, 38]. Este, inibe a recaptção de 5-HT e NA, mas, ao contrário da clomipramina, apresenta uma acção preferencial ao nível da recaptção de NA [32].

- Distribuição

Possui uma elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas (97 %) estando assim amplamente distribuída por todo o organismo [38, 39]. Este fármaco é ainda distribuído para o leite materno e atravessa a barreira placentária [16].

- Metabolismo

Como esquematizado na figura 2, no processo de metabolização da clomipramina estão principalmente envolvidas reacções de N-desmetilação e hidroxilação aromática [40]. Inicialmente, cerca de metade da dose de clomipramina administrada sofre metabolismo de primeira passagem e é metabolizada a desmetilclomipramina por uma reacção de N-desmetilação [37, 38]. Esta metabolização é catalisada por 3 isoformas de enzimas pertencentes ao citocromo P 450 (CYP), a CYP1A2, a CYP2C19 e a CYP3A4 [41]. Seguidamente, ambas, a clomipramina e a desmetilclomipramina, sofrem reacções de hidroxilação catalizadas pela CYP2D6 [40, 41]. Por fim, os compostos resultantes destas vias metabólicas sofrem reacções de conjugação, tornando-se mais hidrossolúveis para serem excretados [40].

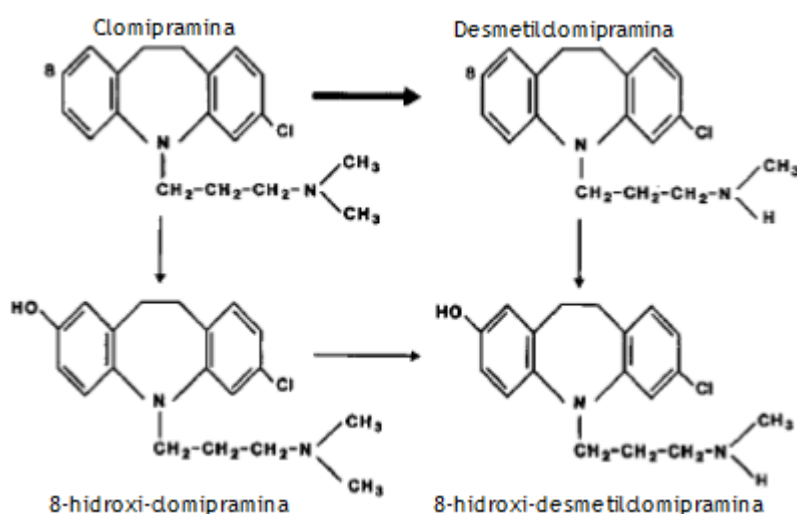


Figura 2. Vias metabólicas da clomipramina (adaptado de [40]).

- Excreção

A clomipramina tem um tempo de semi-vida de eliminação médio de 20,4 h, podendo este prolongar-se das 15,6 às 35,1 h [29]. É excretada quase na totalidade sob a forma de metabolitos e apenas cerca de 1 % na forma não metabolizada [16]. Este fármaco é excretado maioritariamente na urina, cerca de dois terços, sendo o restante excretado nas fezes [42].

1.2.1.4. Mecanismo de acção

Analogamente aos restantes fármacos pertencentes à classe dos TCAs, a clomipramina exerce a sua acção actuando na regulação dos níveis de 5-HT e NA [16].

Como mencionado anteriormente, a clomipramina tem um efeito inibidor ao nível do receptor de recaptção de serotonina (SERT) e do receptor de recaptção de noradrenalina (NET), impedindo a recaptção de 5-HT e NA na membrana pré-sináptica, e levando ao aumento da concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica [16]. Todavia existe uma diferença entre este fármaco e os restantes TCAs: a clomipramina exerce uma acção preferencial ao nível dos SERTs relativamente aos NETs [16, 32]. Por outro lado, o seu metabolito activo, a desmetilclomipramina, que também actua sobre os níveis de ambos os neurotransmissores, exerce uma acção preferencial ao nível dos NETs [32].

Além dos efeitos exercidos ao nível dos SERTs e NETs, a clomipramina, tal como os restantes TCAs, interage ainda com os receptores α_1 -adrenérgicos, os receptores colinérgicos, e os receptores histamínicos [16, 42].

1.2.1.5. Doses terapêuticas

O regime geral de doses terapêuticas de clomipramina é de 10 a 25 mg/dia como doses iniciais, podendo estas ser aumentadas até uma dose máxima diária de 250 mg [43]. Contudo, com vista a estabelecer o melhor regime terapêutico em que é alcançado o efeito desejado com a menor dose possível, deve ter-se em conta que este depende de um conjunto de factores como o tipo de patologia, a sua gravidade, a idade do doente (especial atenção no caso de crianças, adolescentes e idosos), ou a existência de comorbilidades [42, 44].

Além dos factores anteriormente referidos, outro factor a considerar, e que influencia em grande medida a resposta dos doentes à terapêutica, são os factores genéticos, entre eles o polimorfismo genético da expressão das isoformas de CYP450, na medida em que influenciam a expressão destas enzimas, contribuindo para diferenças interindividuais ao nível do metabolismo dos fármacos [45]. Consoante as diferenças polimórficas o metabolismo dos fármacos pode ser muito rápido, o que pode levar a uma diminuição da eficácia terapêutica, ou muito lento, podendo levar ao aparecimento de efeitos tóxicos [46]. Relativamente à clomipramina, as isoenzimas mais importantes são a CYP2D6, a CYP2C19, a CYP3A4 e a CYP1A2 [41, 47]. De facto, está descrito na literatura um estudo no qual se compararam as concentrações plasmáticas da clomipramina em doentes suecos e japoneses, sendo que os últimos apresentavam uma *clearance* oral da clomipramina mais baixa comparativamente aos primeiros. Nesse estudo, os autores observaram que essa diferença se devia à presença de um polimorfismo ao nível da isoenzima CYP2C19 nos doentes japoneses [48]. Por isso, os autores sugeriram que o polimorfismo genético associado à expressão das isoformas 2D6 e 2C19 influencia o metabolismo deste fármaco [48].

1.2.1.6. Efeitos adversos e tóxicos

Relativamente à clomipramina têm sido descritos alguns efeitos adversos. De facto, devido ao efeito antagonista exercido nos receptores α_1 -adrenérgicos, a clomipramina pode provocar hipotensão ortostática [43, 49]. Além disso, os efeitos antagonistas exercidos ao nível dos receptores de histamina são também responsáveis pelos seus efeitos sedativos [49]. Ao nível do SNC podem ainda ocorrer dores de cabeça [38], tonturas [38], insónias e astenia [50].

A clomipramina exerce ainda efeitos inibitórios ao nível dos receptores muscarínicos, o que pode levar à ocorrência de efeitos adversos anticolinérgicos como xerostomia, obstipação, retenção urinária [51] ou sudorese [49, 50].

Os TCAs, incluindo a clomipramina, actuam como bloqueadores dos canais de potássio, o que pode conduzir ao prolongamento do intervalo QT ou *torsade de pointes* [52].

A nível gastrointestinal pode causar náuseas, vómitos, dores abdominais, diarreia ou disfunção hepática [38, 50]. A clomipramina pode ainda levar ao aumento de peso [50].

Ao nível da função sexual este fármaco pode provocar impotência, ejaculação anormal, diminuição da libido e anorgasmia [50].

Quando administrado a idosos, os efeitos adversos mais importantes a considerar são: hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, aumento de peso, sedação e cardiotoxicidade. Devido à pertinência dos seus efeitos, a clomipramina não é, no geral, considerada um fármaco de primeira linha para o tratamento em idosos [44].

Para além dos efeitos adversos anteriormente mencionados, foram ainda descritos de forma pontual prurido aquagénico [53] e sintomas *tourette-like* [54].

1.2.1.7. Interações farmacológicas

A administração concomitante de clomipramina com ISRS ou IMAOs pode provocar uma elevação excessiva de 5-HT na fenda sináptica originando a síndrome serotoninérgica [49]. Esta síndrome leva ao aparecimento de muitos sinais e sintomas diferentes a nível central, como agitação, irritabilidade, ansiedade, confusão, hipertonia, tremores principalmente nos membros inferiores, dilatação das pupilas, taquicardia, febre, diarreia, dores abdominais, entre outros [55]. Foi ainda reportado um caso de um doente com síndrome serotoninérgica devido à interacção entre a clomipramina e a moclobemida (fármaco do grupo dos IMAO) [56]. Os ISRSs, além da interacção farmacodinâmica anteriormente referida, podem provocar interações farmacocinéticas com a clomipramina devido aos efeitos exercidos ao nível das CYP450. Isto porque os ISRSs são inibidores de algumas isoformas do CYP450, entre elas a CYP2D6, a CYP2C19 e a CYP3A4, o que vai levar a uma inibição do metabolismo da clomipramina e conseqüente aumento dos seus níveis plasmáticos [16]. Esta situação foi comprovada por Szegedi *et al.* (1996) [57] num estudo no qual foi co-administrada fluvoxamina e clomipramina, resultando na elevação das concentrações séricas de clomipramina.

Os sais de lítio são utilizados juntamente com outros antidepressivos para o tratamento de depressões refractárias e um estudo conduzido por Januel *et al.* (2002) [58] também

demonstrou bons resultados no tratamento de doentes com depressão unipolar conjuntamente com clomipramina. No entanto, é necessário ter em conta que a associação do lítio a antidepressivos tricíclicos aumenta o risco do aparecimento da síndrome serotoninérgica devido aos efeitos que este exerce ao nível do receptor 5-HT_{1B} [58].

Além do supracitado, a farmacocinética da clomipramina é também alterada quando co-administrada com sumo de toranja. Foi realizado um estudo a fim de verificar a influência do sumo de toranja no metabolismo de dois antidepressivos tricíclicos, um deles a clomipramina. Neste estudo verificou-se que após a co-administração do sumo de toranja os níveis médios plasmáticos de clomipramina e de desmetilclomipramina aumentaram [59].

1.3. *Hypericum perforatum*

1.3.1. Características gerais

O hipericão ou *Hypericum perforatum* (*H. perforatum*), vulgarmente conhecido como erva de São João, é uma planta herbácea perene nativa da Europa e Ásia que, actualmente, se encontra distribuída um pouco por todo o mundo: Europa, Ásia, África e América [60, 61, 62]. Desde a Grécia antiga que está descrita a utilização desta planta para fins medicinais [62]. Actualmente, esta planta é utilizada para o tratamento da depressão leve a moderada cuja eficácia, comparativamente com placebos ou alguns fármacos antidepressivos, tem sido corroborada através de vários ensaios clínicos [63, 64]. Ainda ao nível do SNC, esta planta é também utilizada para o tratamento de neuralgias, ansiedade ou neuroses [62]. Para além destas acções, o hipericão é aplicado a uma série bastante diversificada de situações e patologias: infecções bacterianas e virais, úlceras pépticas, lesões na pele e doenças respiratórias, entre outras [60, 65, 66].

O extracto de hipericão é constituído por uma grande variedade de compostos, tal como constante na tabela II. No entanto, a presença destes compostos e as respectivas concentrações podem variar entre os diferentes extractos dependendo do método de extracção, do período de colheita, do processo de secagem e do armazenamento [67, 68].

Tabela II. Compostos bioactivos presentes no hipericão.

Compostos	Referência
Naftodiantronas (hipericina, pseudohipericina)	62, 67, 69
Floroglucinóis (hiperforina, adhiperforina)	62, 69
Flavonóides (rutina, quercetina, quercitrina, biapigenina)	62, 67, 69
Bioflavonas (Biapigenina)	62
Proantocianidinas	67
Xantonas	62
Ácidos Fenólicos (ácido clorogénico)	62
Óleos voláteis	62
Esteróides (β -sitosterol)	62
Vitaminas (vitamina C, vitamina A)	62

O extracto de hipericão é classificado como produto natural ou suplemento dietético e, como tal, não está submetido a um controlo de qualidade tão rigoroso como os medicamentos, comprometendo por vezes a estabilidade dos seus constituintes e contribuindo para uma grande variabilidade entre os vários extractos comercializados [70]. A estabilidade dos vários constituintes do extracto pode ser posta em causa devido a factores ambientais, como por exemplo variações na temperatura, no pH, na iluminação ou no ar [70]. Neste contexto, foi efectuado um estudo para avaliar a estabilidade de vários compostos de extractos comerciais e concluiu-se que com o armazenamento destes extractos a 25 °C o conteúdo de flavonóides, hiperforina ou hipericina é alterado consoante o período de tempo desse armazenamento [70]. Os autores observaram que o conteúdo de flavonóides não se alterou passados alguns meses, enquanto o conteúdo de hiperforina estava alterado passados 3 meses e o de hipericina passadas apenas algumas semanas [70]. Foi também estudada por estes mesmos autores a fotossensibilidade dos compostos, sendo que a hipericina e a hiperforina são altamente fotossensíveis [70]. O aumento da utilização destes produtos por parte da população em geral deve-se principalmente ao facto desta pensar que como se tratam de produtos naturais são considerados seguros [68]. Contudo, estes produtos não são tão inócuos como a população no geral considera, potenciando muitas vezes a ocorrência de graves efeitos adversos e interacções farmacológicas [68], daí a relevância de uniformizar estes extractos [68].

1.3.2. Mecanismo de acção

Dada a complexidade do extracto de hipericão e a grande quantidade de constituintes o seu mecanismo de acção continua por revelar. Inicialmente, alguns estudos sugeriram que o mecanismo de acção do hipericão se devia às propriedades inibitórias da hipericina sobre a MAO [67, 71]. No entanto, estes autores observaram que este efeito só se verificava para concentrações muito superiores às concentrações normalmente administradas, e quando administradas a concentrações mais baixas não se verificava qualquer efeito [72]. Mais recentemente, alguns estudos demonstraram que o hipericão possui um mecanismo de acção complexo que actua a vários níveis, incluindo a inibição da recaptação de 5-HT, DA, NA, ácido γ -aminobutírico e glutamato [67, 69].

1.3.3. Efeitos adversos e tóxicos

Tendo em conta a informação descrita na literatura, o hipericão é por norma bem tolerado e geralmente os efeitos adversos experienciados são pouco graves ou auto-limitantes [62]. Estes efeitos incluem alguns distúrbios gastrointestinais, reacções cutâneas, tonturas, dores de cabeça, confusão, fadiga, ansiedade, sedação, xerostomia e fotossensibilidade [62, 69, 73]. Quanto à sua administração durante a gravidez ou amamentação não se encontra disponível muita informação de forma a garantir a sua segurança e, por isso, o seu uso durante estes períodos deve ser evitado [69]. No entanto, foi efectuado um estudo por Klier *et al.* (2002) relativamente à administração de um extracto de hipericão durante a amamentação numa mulher com depressão pós-parto, tendo sido reportado que esta, ou o neonato, não evidenciaram quaisquer efeitos adversos [74].

1.3.4. Interações farmacológicas

O hipericão é responsável por inúmeras interações farmacológicas clinicamente significativas, interferindo com muitos fármacos [75]. Grande parte destas interações devem-se à acção exercida ao nível das enzimas pertencentes ao CYP450 que resulta numa alteração das suas concentrações séricas [62]. Particularmente, o hipericão exerce um efeito indutor importante sobre a isoenzima CYP3A4 que está envolvida na metabolização de grande parte dos fármacos [62]. Para além desta exerce também efeito indutor noutras isoformas, tais como a CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C9, assim como também induz a glicoproteína-P [62].

Existem diversos estudos descritos na literatura que reportam e ocorrência de diversas interações farmacológicas com o hipericão. De facto, num estudo realizado por Breidenbach *et al.* (2000), em 30 doentes que foram submetidos a um transplante renal, observou-se que a administração conjunta do extracto de hipericão com ciclosporina levou à diminuição dos níveis plasmáticos deste fármaco [76], sendo que esta diminuição dos níveis de ciclosporina pode ser devida à indução das enzimas hepáticas e da glicoproteína-P intestinal [69, 76, 77]. Diversos estudos demonstraram que a administração concomitante com ISRSs levou ao aparecimento de sintomas que remetem para o aparecimento da síndrome serotoninérgica

[62, 78, 79]. Além disso, mulheres a fazer contracepção oral não devem ingerir hipericão pois foram observadas hemorragias intermenstruais e gravidezes indesejadas, devido à indução enzimática da CYP3A4 pelo extracto de hipericão [80, 81, 82, 83].

Para além do descrito anteriormente, o efeito dos anti-retrovirais também é comprometido quando co-administrados com o hipericão. De facto, foi comprovada a ineficácia dos anti-retrovirais, como o indinavir, a lamivudina ou a nevirapina, devido ao efeito indutor que esta planta exerce ao nível da CYP3A4 [80, 84, 85].

Também a eficácia dos fármacos antineoplásicos pode ser comprometida aquando da co-administração de hipericão, pois esta planta diminui os níveis séricos destes fármacos devido à acção exercida sobre a CYP3A4 e a glicoproteína-P [80]. Neste contexto, vários estudos comprovaram a diminuição da eficácia de alguns fármacos antineoplásicos como o irinotecano ou o imatinib [80, 86, 87, 88].

Uma outra interacção importante a ter em conta é a interacção do hipericão com a varfarina. A varfarina é um fármaco anticoagulante de estreita margem terapêutica, logo é necessário um maior controlo sobre este. Dos vários estudos descritos na literatura, observou-se que a acção indutora do hipericão sobre as isoformas CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C9 tem como consequência a diminuição do efeito anticoagulante deste fármaco [80, 89, 90].

2. Justificação e Objectivos

A depressão é uma doença com elevada prevalência cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. Tratando-se de uma doença bastante recorrente é muito importante estabelecer uma terapia farmacológica correcta e individualizada, tendo sempre em atenção que a maioria dos doentes são doentes polimedicados. Como anteriormente indicado, a clomipramina é um fármaco antidepressivo tricíclico amplamente utilizado no tratamento da depressão, assim como para outras doenças como desordens obsessivo-compulsivas ou ataques de pânico.

O extracto de hipericão é um produto natural muito utilizado mundialmente para os mais variados fins, nomeadamente para o tratamento da depressão, ansiedade, infecções bacterianas ou doenças respiratórias. Sendo um produto natural, é utilizado muitas vezes sem qualquer limitação ou sem o conhecimento por parte dos profissionais de saúde, sendo responsável pela ocorrência de diversas interacções farmacológicas. Inúmeras interacções estão já descritas na literatura, no entanto, muitas outras podem ocorrer e ainda não estão identificadas. Por isso, este é um tópico que deve ser mais estudado e explorado de modo a aprofundar o seu conhecimento e a prevenir a ocorrência de interacções farmacológicas e de efeitos adversos resultantes destas.

Do referido anteriormente, depreende-se a importância de estudar a toxicidade de ambos os compostos, bem como a ocorrência de possíveis interacções entre os mesmos. Assim, com este estudo pretende-se estudar a citotoxicidade *in vitro* da clomipramina e do extracto hidroalcoólico de hipericão quando incubados de forma isolada ou em conjunto em linhas celulares hepáticas (HepG2) e intestinais (Caco-2), através de ensaios de MTT.

3. Material e Métodos

3.1 Soluções e meios de cultura

- Clomipramina (Sigma-Aldrich Inc.);
- Extracto hidroalcoólico de *Hypericum perforatum* (0,3 % de hipericina) (EPO, Srl.);
- Meio de cultura completo *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM-C) (Sigma-Aldrich Inc.);
- Meio de cultura incompleto *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM-I) (Sigma-Aldrich Inc.);
- Meio de cultura completo *Roswell Park Memorial Institute medium* (RPMI-C) (Sigma-Aldrich Inc.);
- Meio de cultura incompleto *Roswell Park Memorial Institute medium* (RPMI-I) (Sigma-Aldrich Inc.);
- Soro fetal bovino (FBS) (Sigma-Aldrich Inc.);
- Mistura de antibióticos (penicilina e estreptomicina) e antimicótico (anfotericina B) (Sigma-Aldrich Inc.);
- Tripsina-EDTA a 0,25 % (Sigma-Aldrich Inc.);
- Tampão fosfato salino 1X (PBS 1X);
- Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich Inc.);
- Azul de tripano 0,4 % (v/v);
- Solução de 40 mM ácido clorídrico (HCl) em Isopropanol;
- Solução de brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio (MTT) a 0,5 mg/mL.

A preparação das soluções e dos meios de cultura utilizados na realização do estudo encontra-se descrita no anexo I.

3.2 Instrumentação

A instrumentação utilizada durante este trabalho foi a seguinte:

- Câmara de fluxo laminar Classe II (NUAIRE);
- Estufa DHD *Autoflow Co₂ Air Jacketed* (NUAIRE);
- Microscópio óptico composto (Olympus);
- Centrífuga Sigma 3K18C (Bioblockscientific);
- Incubadora DH *autoflow* (NUAIRE);

- Câmara de Neubauer ou hemocitómetro;
- Leitor espectrofotométrico de microplacas (Anthos 2020).

3.3 Linhas celulares

3.3.1. Linhas celulares utilizadas

Para avaliar a citotoxicidade da clomipramina e do extracto hidroalcoólico de hipericão foram utilizadas duas linhas celulares, vulgarmente utilizadas em estudos *in vitro*: HepG2 e Caco-2.

A linha celular HepG2 foi isolada pela primeira vez em 1972 a partir de um hepatoblastoma primário [91]. Esta linha celular é muito utilizada numa diversidade de estudos de toxicidade de fármacos e outros compostos que possam afectar a função celular hepática. As células HepG2 crescem de forma aderente e em monocamada e, a nível morfológico e funcional, estas células possuem muitas semelhanças com os hepatócitos: expressam muitas enzimas da fase I (como por exemplo algumas enzimas do CYP450, entre elas as isoformas 1A1, 1A2 e 2B), N-metilase, catalase) e da fase II (como por exemplo glutatona S-transferase, N-acetil transferase, sulfotransferase) do processo de metabolização; e têm propriedades idênticas relativamente à polaridade da membrana ou à secreção de proteínas plasmáticas [91, 92]. Para o crescimento e a manutenção desta linha celular foi utilizado o meio DMEM *high glucose*, suplementado com 10 % de FBS e 100 U/mL da mistura de antibióticos e antimicótico. As células foram incubadas a 37 °C, numa atmosfera húmida com 5 % de dióxido de carbono (CO₂).

Relativamente às células Caco-2, foram originalmente isoladas em 1977, a partir de um adenocarcinoma humano do cólon. Esta é uma linha celular amplamente utilizada em estudos *in vitro* para investigar mecanismos de absorção, metabolismo ou toxicidade de muitas substâncias ao nível da mucosa intestinal [93, 94, 95]. Estas células crescem de modo aderente e em monocamada e têm a capacidade de se diferenciarem espontaneamente, dependendo das condições da cultura, nomeadamente a composição do meio de cultura [96]. Para o crescimento e a manutenção desta cultura celular foi utilizado o meio RPMI suplementado com 10 % de FBS, 2 mM de L-glutamina, 0,1 mM de aminoácidos não essenciais e 100 U/mL da mistura de antibióticos e antimicótico. As células foram incubadas a 37 °C, numa atmosfera húmida com 5 % de CO₂.

3.3.2. Cultura celular

3.3.2.1. Descongelamento de células

Retiraram-se as células do azoto líquido e colocaram-se num banho a 37 °C para descongelarem. Depois de descongeladas, as células foram ressuspensas em 5 mL de meio

de cultura apropriado pré-aquecido a 37 °C. Após a ressuspensão, as células foram centrifugadas a 230 rotações por minuto (rpm) durante 5 min. Após este passo, o sobrenadante foi descartado, de modo a remover o DMSO que é tóxico para as células em crescimento, e ressuspendeu-se o *pellet* em 1 mL de meio de cultura completo, tendo-se transferido o correspondente a 1×10^6 células (descrito abaixo) para um frasco de cultura de 25 cm², ao qual já haviam sido previamente adicionados 5 mL de meio de cultura apropriado. A cada 2 ou 3 dias o meio de cultura foi renovado.

3.3.2.2. Tripsinização de células

Sempre que as células atingiam uma confluência de 90 - 95 % no caso das HepG2 e 80 - 90 % no caso das células Caco-2, efectuou-se a sua tripsinização e transferência para novos frascos ou placas de cultura. Para tal, retirou-se o meio de cultura dos frascos, lavou-se com PBS 1X e adicionou-se tripsina-EDTA 0,25 % (v/v), cujo volume variou consoante o frasco: 3 mL para frascos de 25 cm², 6 mL para frascos de 75 cm² e 10 mL para frascos de 175 cm². Deixou-se actuar a tripsina durante cerca de 5 min na estufa a 37 °C e após isso auxiliou-se o processo de suspensão das células com umas pequenas pancadas secas. Depois para parar a acção da tripsina, adicionou-se meio de cultura completo correspondente, num mínimo de 2X o volume de tripsina adicionado. A suspensão de células obtida foi colocada num tubo de 15 / 15 mL e centrifugada a 230 rpm durante 5 min. Seguidamente, o sobrenadante foi rejeitado e o *pellet* ressuspendido em 1 mL de meio de cultura apropriado. Por último, as células foram transferidas para novos frascos de cultura na presença de meio de cultura apropriado: 5 mL para frascos de 25 cm², 15 mL para frascos de 75 cm² e 30 mL para frascos de 175 cm². Para ambas as linhas celulares foi efectuada uma passagem de 1:4 a 1:6. No final as células eram incubadas a 37 °C, numa atmosfera húmida com 5 % de CO₂ e, a cada 2 ou 3 dias o meio de cultura era renovado.

Nas circunstâncias em que foi necessário fazer a tripsinização para a passagem de células para as placas de cultura de 96 poços o procedimento foi semelhante ao descrito anteriormente, com excepção do número de células semeadas em cada poço: $2,5 \times 10^4$ células/poço para as células HepG2 e 2×10^4 células/poço para as células Caco-2. Relativamente à sua incubação, foi feita do mesmo modo até atingirem a confluência desejada (90 - 95 % e 80 - 90 % para as HepG2 e as Caco-2, respectivamente) para a sua incubação com os compostos a testar.

3.3.2.3. Contagem do número de células

Para a contagem do número de células retiraram-se 10 µL da suspensão de células e adicionaram-se 10 µL de azul de tripano 0,4 % (v/v). Depois de homogeneizada esta suspensão retiraram-se 10 µL e colocaram-se numa câmara de Neubauer ou hemocítometro, tendo sido contadas as células em cada um dos quadrantes e sido feita a média de células por quadrante. Aplicou-se a seguinte fórmula para determinar o número total de células:

Média do número de células por quadrante x 10^4 x 2 x Volume de ressuspensão das células

3.3.2.4. Congelamento de células

Para proceder ao congelamento das células estas têm que estar em suspensão. Assim, efectuou-se a tripsinização das células, procedeu-se à sua contagem, ambas descritas anteriormente, e transferiram-se 1×10^6 células para cada tubo de criopreservação, perfazendo-se até um volume total de 1 mL com meio de cultura completo com 10 % de DMSO. As células foram congeladas a -20 °C durante 4 h, seguido de uma passagem durante 48 h a -80 °C e, finalmente foram colocados no contentor de azoto líquido.

3.4 Incubação das linhas celulares com os compostos em estudo

A incubação das linhas celulares foi feita de modo a testar a citotoxicidade da clomipramina, do extracto hidroalcoólico de hipericão e de ambos os compostos quando adicionados às células em simultâneo, para cada uma das linhas celulares.

As soluções de incubação de clomipramina foram preparadas a partir da diluição da solução *stock* de clomipramina 10 mM no meio de cultura adequado a cada uma das linhas celulares: DMEM-I para as células HepG2 e RPMI-I para as células Caco-2.

As soluções para incubação das células com hipericão foram preparadas a partir da diluição da solução de extracto de hipericão 10 mM em cada um dos meios de cultura apropriados para ambas as linhas celulares, como referido anteriormente e constante no anexo I.

As diferentes concentrações de compostos utilizadas na incubação das células com os mesmos encontram-se descritas na tabela III. Cada um dos compostos foi incubado durante 12, 24, 48 e 72 h.

Como mencionado acima, a incubação das linhas celulares com os compostos em estudo foi feita quando as culturas celulares das placas de 96 poços das células atingiram uma confluência de 90 - 95 % ou 80 - 90 % para as células HepG2 e Caco-2, respectivamente. Nas 12 h antecedentes à incubação das células com os compostos foi retirado o meio de cultura completo das células e substituído pelo respectivo meio de cultura incompleto, ou seja, sem FBS. Terminado esse período, o meio de cultura foi removido e substituído pelas soluções de incubação nas várias concentrações e as células foram incubadas durante os diferentes períodos de tempo definidos.

Cada ensaio foi realizado em quadruplicado e, num mínimo de três experiências independentes foram efectuadas para cada linha celular.

Tabela III. Concentrações de clomipramina, hipericão e clomipramina + hipericão incluídas no estudo.

Compostos	Concentrações (μM)			
Clomipramina	1	10	100	200
Hipericão	1	10		
Clomipramina + Hipericão	1/1	10/10		

3.5 Ensaios de citotoxicidade (MTT)

3.5.1. Introdução teórica

O ensaio MTT foi descrito pela primeira vez em 1983. Este ensaio permite avaliar a viabilidade celular através de um método colorimétrico [97]. Nos ensaios de MTT as células são incubadas com MTT e, durante a sua incubação, as células viáveis (através das desidrogenases mitocondriais) reduzem o MTT e produzem cristais de formazano de cor púrpura. Estes cristais são insolúveis em soluções aquosas que é o ambiente típico das células e, por isso, apenas são dissolvidos na presença de solventes orgânicos [97, 98]. Após a sua dissolução, é feita a leitura das absorvâncias por espectrofotometria visível a 570 nm de comprimento de onda. Uma vez que apenas as células viáveis vão expressar as desidrogenases e produzir os cristais púrpura isto vai permitir determinar a viabilidade das células.

3.5.2. Protocolo experimental

Após a incubação das células com os compostos em estudo durante o período de tempo pré-definido, o meio de cultura contendo esses compostos foi aspirado e foi efectuada uma lavagem com 150 μL de PBS 1X. Após este passo, e protegido da incidência de luz, foram adicionados 150 μL de MTT (0,5 mg/mL) a cada poço e incubaram-se as placas a 37 °C numa atmosfera húmida com 5 % de CO_2 durante aproximadamente 2 h. Após este período, retirou-se a solução de MTT (para um reservatório próprio para resíduos de MTT) e adicionaram-se 100 μL de 40 mM de HCl em isopropanol a cada poço de modo a solubilizar os cristais formados. De seguida, o conteúdo de todos os poços foi transferido para uma placa nova (eliminando-se possíveis interferências devidas à coloração do extracto de hipericão, pela presença de hipericina) e as respectivas absorvâncias foram medidas num espectrofotómetro de microplacas a 570 nm.

3.6 Análise estatística dos resultados

Os resultados obtidos no decorrer deste estudo foram tratados através do programa *Microsoft Excel 2007*[®].

A percentagem de células viáveis, após a incubação com os compostos em estudo, foi calculada através dos valores de absorvância medidos após a realização dos ensaios de MTT e aplicando a seguinte fórmula:

$$\text{Viabilidade celular (\%)} = \frac{\text{(Média das absorvâncias da incubação com os compostos em estudo)}}{\text{(Médias das absorvâncias dos controlos)}} \times 100$$

A viabilidade celular das células incubadas com cada um ou ambos os compostos em estudo foi comparada através do teste *t*-Student, determinando assim a existência de diferenças significativas entre a viabilidade celular nas células nas condições controlo e as mesmas após a sua incubação com os compostos estudados, para as várias concentrações e tempos de incubação incluídos. Estas diferenças foram consideradas estatisticamente significativas (*) quando $p < 0,05$.

4. Resultados e Discussão

Neste ponto são apresentados e discutidos os resultados obtidos na determinação da citotoxicidade da clomipramina e do extracto hidroalcoólico de hipericão, quando incubados isoladamente ou em conjunto. A toxicidade celular destes compostos foi avaliada a várias concentrações e tempos de incubação, anteriormente mencionados, nas duas linhas celulares: HepG2 e Caco-2.

4.1 Células HepG2

4.1.1 Incubação com clomipramina

Após a incubação das células HepG2 com soluções contendo diferentes concentrações de clomipramina (1, 10, 100 e 200 μM) durante vários tempos de incubação (12, 24, 48 e 72 h) foram determinadas as respectivas viabilidades celulares, representadas na tabela IV e figura 3.

Tabela IV. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células HepG2 após a sua incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Concentração (μM)	Tempo de Incubação (h)			
	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	117,73 \pm 9,25*	95,04 \pm 3,08	109,36 \pm 9,24	88,73 \pm 10,99
10	114,08 \pm 9,19	84,18 \pm 3,05	81,99 \pm 6,55*	74,47 \pm 3,24*
100	20,50 \pm 4,32*	10,37 \pm 1,81*	12,01 \pm 0,90*	12,77 \pm 0,64*
200	20,40 \pm 2,60*	10,48 \pm 1,29*	12,23 \pm 0,46*	12,83 \pm 0,95*

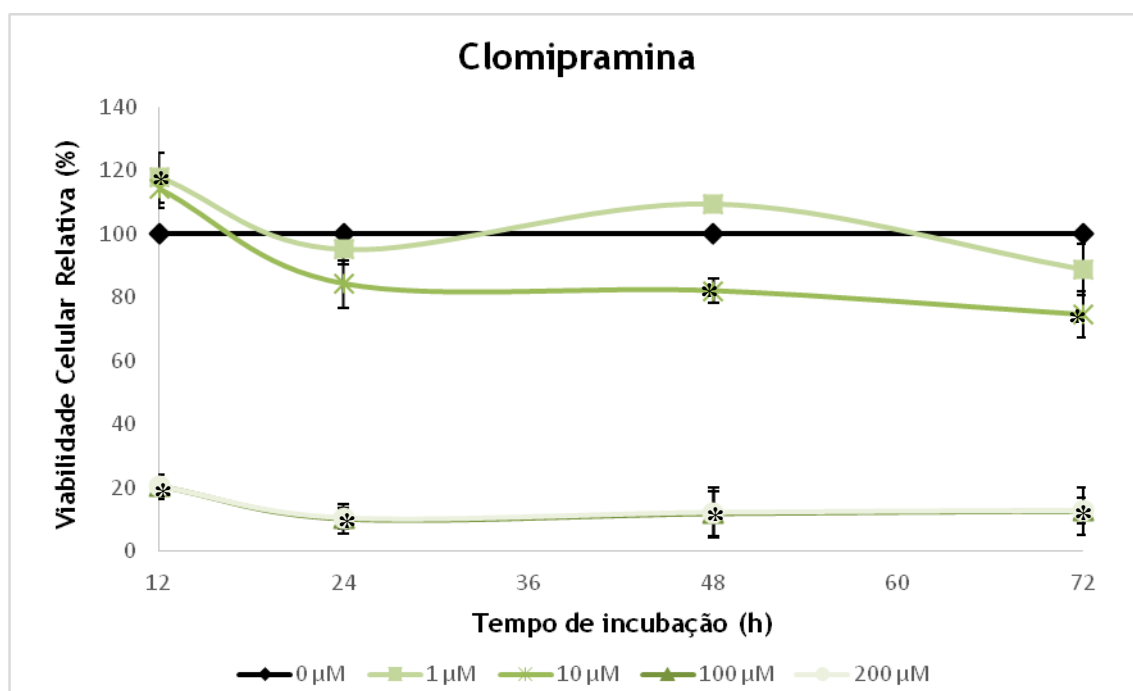


Figura 3. Percentagem da viabilidade celular relativa das células HepG2 após incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 µM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (*p<0,05).

Como se pode observar na tabela e figura mencionadas, a clomipramina a 1 µM não promoveu alterações significativas na viabilidade celular destas células comparativamente ao controlo. Por sua vez, a incubação com clomipramina a 10 µM promoveu um ligeiro decréscimo da viabilidade celular após 48 e 72 h de incubação. Relativamente à incubação com clomipramina a concentrações mais elevadas (100 e 200 µM) observou-se um drástico decréscimo na viabilidade celular sendo que, com excepção para as 12 h de incubação, em todos os tempos de incubação estudados ambas as concentrações provocaram uma diminuição da viabilidade celular destas células superior a 80 %.

Assim, estes resultados mostraram claramente que, nas células HepG2, a citotoxicidade celular promovida pela clomipramina aumenta quer com a sua concentração quer com o aumento do tempo de incubação, sendo que 100 e 200 µM de fármaco são altamente tóxicas para esta linha celular para qualquer um dos períodos de incubação estudados, sugerindo que os metabolitos deste fármaco são mais tóxicos para estas células do que o próprio fármaco. Estes resultados estão de acordo com os resultados obtidos por Hansson *et al.* (1997) num estudo onde se avaliou o crescimento celular durante a incubação com clomipramina com diferentes concentrações (20 - 50 µM) e tempos de incubação, no qual se verificou que a toxicidade celular da clomipramina aumenta com o aumento da concentração e do tempo de incubação [99].

4.1.2 Incubação com extracto de hipericão

A incubação com soluções de extracto de hipericão a diferentes concentrações (1 e 10 μM) cada uma das quais em vários tempos de incubação (12, 24, 48 e 72 h) produziu os resultados constantes na tabela V e na figura 4.

Tabela V. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células HepG2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Concentração (μM)	Tempo de Incubação (h)			
	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	75,68 \pm 6,78*	36,02 \pm 11,05*	44,72 \pm 1,24*	32,46 \pm 3,04*
10	30,85 \pm 2,40*	30,94 \pm 7,06*	57,57 \pm 11,68*	87,48 \pm 3,74*

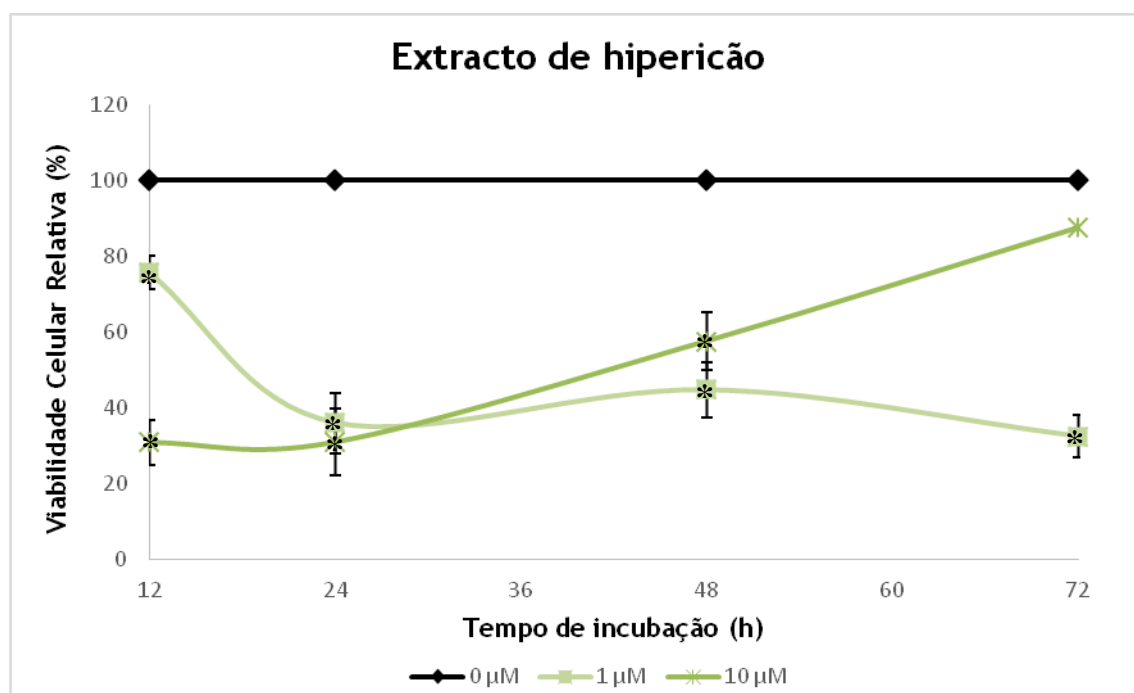


Figura 4. Percentagem da viabilidade celular relativa das células HepG2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

A incubação com 1 μM de extracto de hipericão promoveu uma diminuição drástica da viabilidade celular, sobretudo a partir das 24 h de incubação inclusivé. De facto, a viabilidade celular destas células diminuiu para 75,68 % \pm 6,78 após 12 h de incubação, tendo esta diminuição sido mais significativa nos outros períodos de incubação, uma vez que diminuiu para percentagens inferiores a 50 % em qualquer um dos períodos de incubação subsequentes. Esta diminuição da viabilidade celular também foi comprovada num estudo efectuado por

Tian *et al.* (2005) em células LS 180 onde para tempos de incubação iguais ou inferiores a 48 h também ocorreu uma diminuição da viabilidade celular [100].

Por outro lado, a incubação com a solução de extracto mais concentrada (10 μM) foi muito tóxica para estas células até às 24 h de incubação (30,85 % \pm 2,40 e 30,94 % \pm 7,06 para as 12 e as 24 h, respectivamente), mas para as 48 e 72 h de incubação, a viabilidade celular aumentou bastante, para valores próximos dos controlos, atingindo um máximo de 87,48 % \pm 3,74 após 72 h de incubação.

Assim, de um modo geral e para estas células, o extracto de hipericão é altamente tóxico a 1 μM , sendo que a sua toxicidade aumenta com o aumento do período de incubação e, para uma maior concentração, o extracto é inicialmente bastante tóxico mas diminui ao longo do tempo. Estes resultados sugerem que os metabolitos secundários resultantes da metabolização dos compostos do extracto de hipericão são menos tóxicos para esta linha celular do que os compostos inicialmente presentes no extracto.

4.1.3 Incubação simultânea com clomipramina e extracto de hipericão

Além da análise da citotoxicidade da clomipramina e do extracto de hipericão isoladamente, importou ainda determinar-se a citotoxicidade que estes compostos exercem nestas células quando incubados em conjunto. Neste sentido, procedeu-se à incubação das células HepG2 com soluções contendo ambos os compostos a diferentes concentrações: 1 μM de clomipramina e 1 μM de extracto de hipericão (1/1 μM) ou 10 μM de clomipramina e 10 μM de extracto de hipericão (10/10 μM), cada uma delas a diferentes tempos de incubação (12, 24, 48 e 72 h). Os resultados destas experiências estão descritos na tabela VI e na figura 5.

Tabela VI. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células HepG2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Concentração (μM)	Tempo de Incubação (h)			
	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1/1	36,59 \pm 2,51	12,12 \pm 1,81*	15,38 \pm 1,92*	16,31 \pm 1,19*
10/10	38,51 \pm 2,37*	40,45 \pm 3,73*	57,93 \pm 10,82*	83,17 \pm 14,89

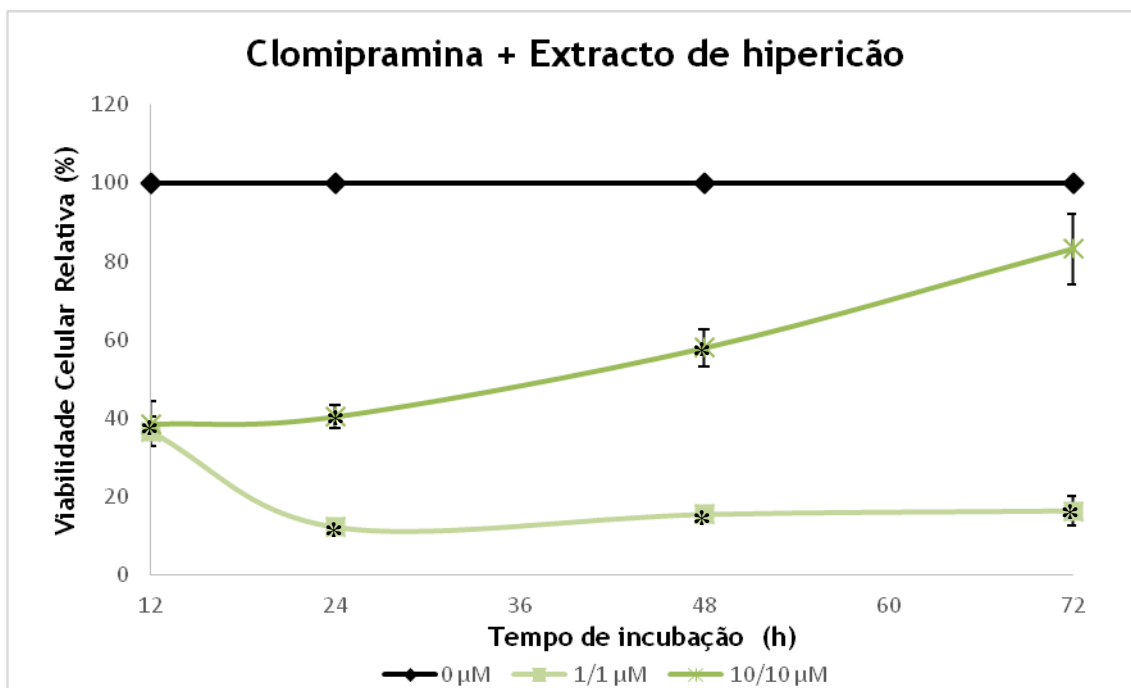


Figura 5. Percentagem da viabilidade celular relativa das células HepG2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 µM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (*p<0,05).

A incubação das células HepG2 com a solução de 1/1 µM mostrou ser bastante tóxica para estas células: após 12 h de incubação a viabilidade celular decresceu para 36,59 % ± 2,51 tendo esse decréscimo sido ainda mais acentuado para as 24, 48 e 72 h de incubação, sendo para todos inferior a 20 %. Relativamente à citotoxicidade promovida pela incubação conjunta de clomipramina e extracto cada uma a 10 µM, o perfil observado foi o oposto ao anterior, na medida em que após 12 h de incubação com os compostos a citotoxicidade determinada foi máxima (38,51 % ± 2,37), e foi diminuindo ao longo do tempo até que, após 72 h de incubação, a viabilidade celular era de 83,17 % ± 14,89, valor este estatisticamente semelhante aos controlos para um nível de significância de 0,05.

Analisando os resultados da incubação da clomipramina e do extracto de hipericão isoladamente, verificou-se que para as mesmas concentrações (1 e 10 µM), quando utilizados isoladamente, o extracto de hipericão é mais citotóxico que a clomipramina. Comparando a incubação isolada e conjunta dos compostos verificou-se que quando utilizados conjuntamente a toxicidade celular assemelha-se mais à toxicidade provocada pela incubação com o extracto de hipericão do que pela incubação com o fármaco, o que sugere que a toxicidade da utilização conjunta dos compostos se deve mais ao extracto de hipericão. No entanto, a toxicidade para ambas as concentrações foi superior aquando da utilização conjunta dos compostos comparativamente com o extracto de hipericão isolado. Uma possível explicação é o facto do extracto de hipericão ser um indutor da CYP3A4 [101] que por também estar envolvida no metabolismo da clomipramina [41] pode aumentar a

metabolização de clomipramina e conseqüentemente diminuir a sua toxicidade nestas células.

4.2 Células Caco-2

4.2.1 Incubação com clomipramina

Os resultados do estudo da viabilidade celular das células Caco-2 quando incubadas com diferentes concentrações de clomipramina de (1, 10, 100 e 200 μM) durante vários tempos de incubação (12, 24, 48 e 72 h) são apresentados na tabela VII e na figura 6.

Tabela VII. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células Caco-2 após a sua incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Concentração (μM)	Tempo de Incubação (h)			
	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	84,20 \pm 0,00*	97,55 \pm 3,60	93,16 \pm 10,44	71,20 \pm 2,03
10	87,79 \pm 9,41	91,85 \pm 6,75	69,07 \pm 2,58*	77,35 \pm 10,26*
100	13,11 \pm 0,65*	16,53 \pm 1,33*	23,97 \pm 2,04*	35,82 \pm 7,67*
200	13,18 \pm 0,84*	17,19 \pm 1,51*	23,25 \pm 2,15*	33,71 \pm 6,78*

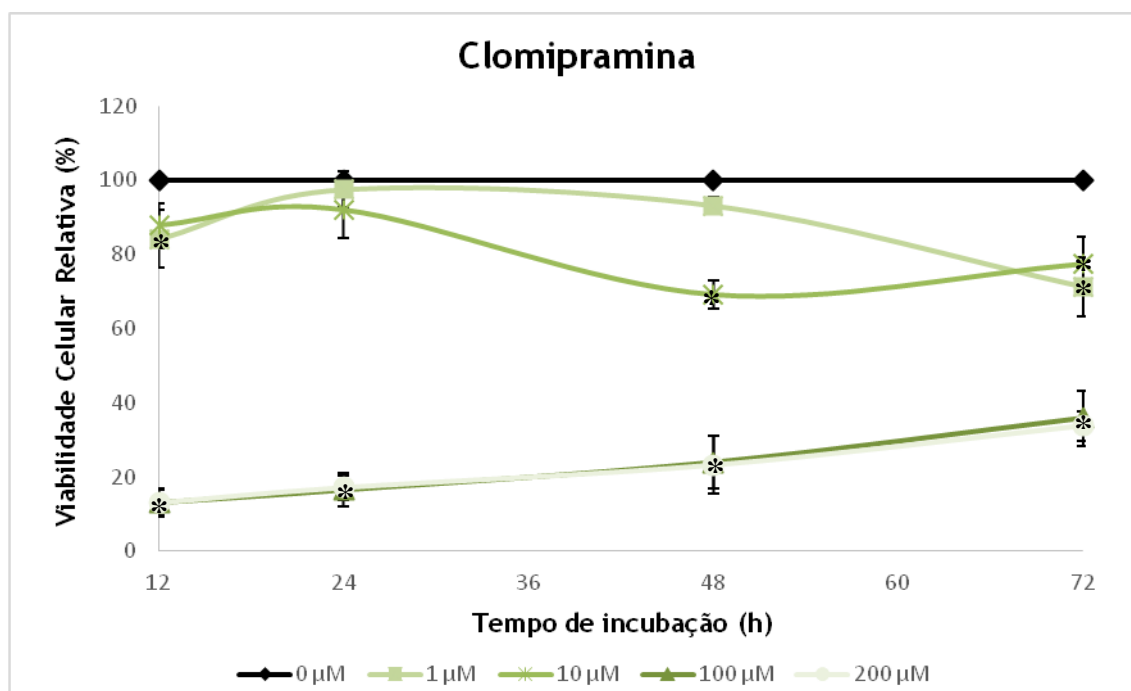


Figura 6. Percentagem da viabilidade celular relativa das células Caco-2 após incubação com soluções de clomipramina de diferentes concentrações (1, 10, 100 e 200 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Nestas pode observar-se que a incubação com 1 μM de clomipramina não afecta grandemente a viabilidade celular das células Caco-2 na medida em que apenas foi observada uma diminuição significativa após 12 e 72 h de incubação ($84,20 \pm 0,00$ e $71,20 \% \pm 2,03$, respectivamente). Do mesmo modo, 10 μM de fármaco também não são grandemente citotóxicos para estas células na medida em que apenas após 48 e 72 h a viabilidade celular relativamente aos controlos se apresenta significativamente reduzida. Pelo contrário, as soluções mais concentradas de clomipramina (100 e 200 μM) são bastante citotóxicas para as células Caco-2, na medida em que, para ambas as concentrações e para todos os tempos de incubação estudados, os valores da sua viabilidade celular relativamente aos controlos diminuiu, no mínimo, cerca de 60 %. No entanto, esta diminuição foi superior para períodos de incubação menores, nomeadamente 12 h, e, ao longo do tempo, foi sendo cada vez menos notória, apesar de se manter bastante tóxica. Esta diminuição da citotoxicidade da clomipramina com o aumento dos tempos de incubação pode dever-se a mecanismos de resistência e de adaptação existentes nestas células que de algum modo podem reduzir a citotoxicidade e/ou se adaptar possibilitando o crescimento celular e o aumento da sua viabilidade. Mas seriam necessários mais estudos para confirmar esta hipótese.

4.2.2 Incubação com extracto de hipericão

Na tabela VIII e na figura 7 constam as percentagens de viabilidade celular relativa obtidas após a incubação das células Caco-2 com duas soluções de extracto de hipericão (1 e 10 μM) durante vários períodos de incubação (12, 24, 48 e 72 h).

Tabela VIII. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células Caco-2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Concentração (μM)	Tempo de Incubação (h)			
	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	$58,60 \pm 6,43^*$	$41,68 \pm 1,89^*$	$53,16 \pm 3,50^*$	$55,45 \pm 3,30^*$
10	$28,76 \pm 6,76^*$	$59,69 \pm 6,56^*$	$89,96 \pm 9,96$	$178,08 \pm 8,02^*$

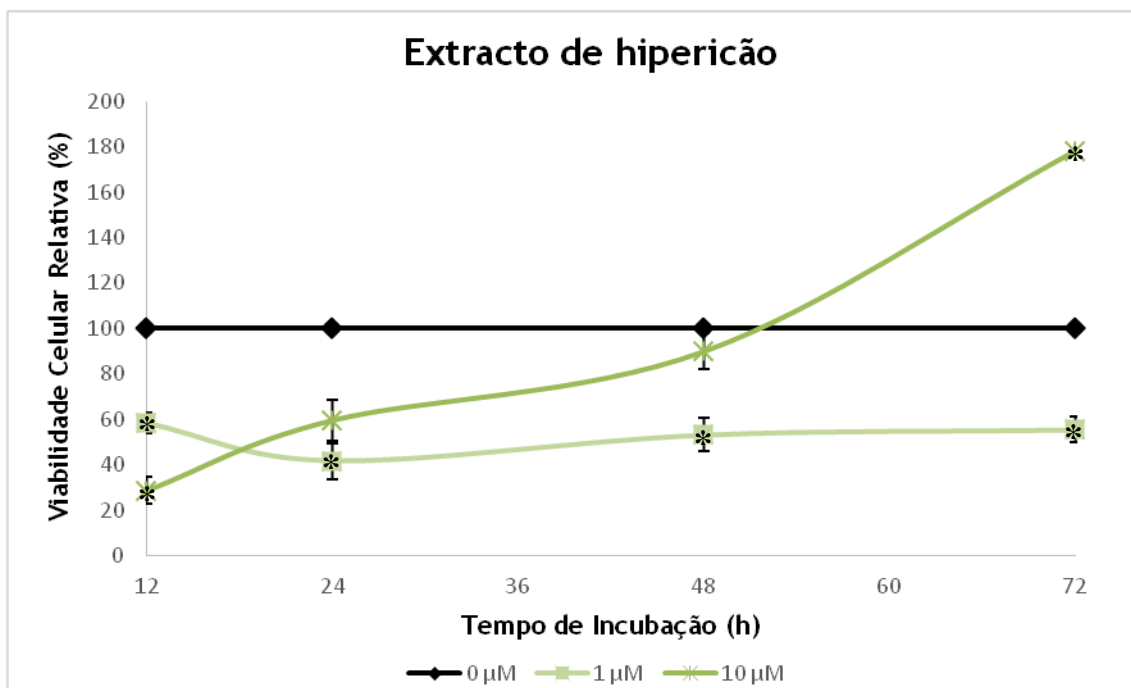


Figura 7. Percentagem da viabilidade celular relativa das células Caco-2 após incubação com soluções de extracto de hipericão de diferentes concentrações (1 e 10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

A incubação com 1 μM de extracto promoveu a diminuição da viabilidade celular destas células para cerca de metade em todos os tempos de incubação estudados. Pelo contrário, a incubação destas células com 10 μM de extracto promoveu um drástico decréscimo da sua viabilidade celular após 12 h de incubação (28,76 % \pm 6,76) mas, ao longo do tempo, a citotoxicidade do extracto foi diminuindo até que após 48 h de incubação era nula (89,96 % \pm 9,96) e, após 72 h, a viabilidade celular das células era quase o dobro da mesma comparativamente aos controlos (178,08 % \pm 8,02).

Estes níveis tão elevados da viabilidade celular destas células na presença de 10 μM de extracto de hipericão durante 72 h podem por um lado estar relacionados com possíveis interferências da coloração do extracto. De facto, o extracto nesta concentração possui uma coloração acastanhada e no final das incubações e realização dos ensaios de MTT, mesmo com a lavagem dos poços com tampão e transferência da solução resultante da dissolução dos cristais formados (aquando da realização dos ensaios de MTT), por vezes era visível uma ténue coloração que pode, eventualmente, ter interferido com os valores de absorvância lidos. No entanto, tal foi sendo minimizado e anulado com o aumento do número de lavagens, a transferência para uma placa limpa aquando da sua leitura e o aumento quer dos replicados de uma experiência quer do número de experiências realizadas. Por outro lado, este aumento da viabilidade celular pode dever-se ao facto dos metabolitos resultantes da metabolização do extracto de hipericão serem menos citotóxicos. No entanto, isto teria que ser confirmado por mais estudos onde se analisassem os diferentes metabolitos.

4.2.3 Incubação simultânea com clomipramina e extracto de hipericão

Tal como mencionado anteriormente para as células HepG2, também para as Caco-2 foram realizados estudos do efeito tóxico da incubação simultânea destas células com ambos os compostos. O estudo envolveu duas soluções de concentrações diferentes (1 μM de clomipramina e 1 μM de extracto de hipericão (1/1 μM), e 10 μM de clomipramina e 10 μM de extracto de hipericão (10/10 μM)) cada uma das quais incubada durante quatro tempos de incubação (12, 24, 48 e 72 h). Os resultados deste estudo estão descritos na tabela IX e na figura 8.

Tabela IX. Percentagem da viabilidade celular relativa \pm desvio-padrão das células Caco-2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Concentração (μM)	Tempo de Incubação (h)			
	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1/1	51,73 \pm 1,49*	37,58 \pm 7,07*	37,40 \pm 4,74*	50,55 \pm 9,85*
10/10	31,63 \pm 7,71*	52,50 \pm 10,84	113,61 \pm 8,49	171,31 \pm 2,24*

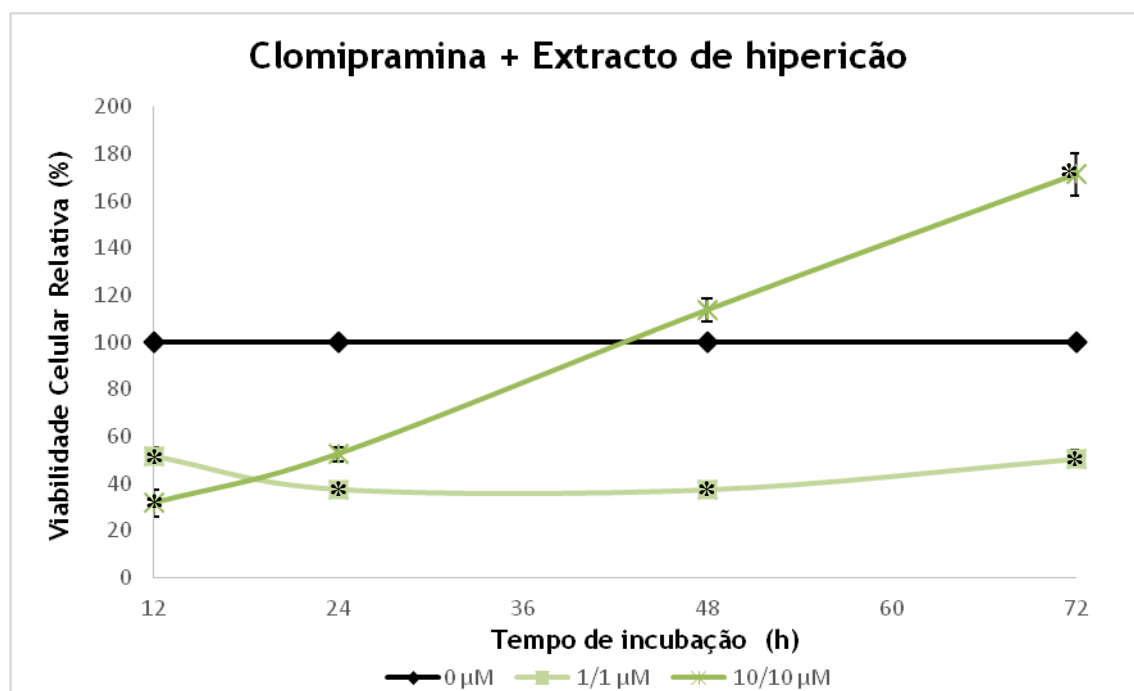


Figura 8. Percentagem da viabilidade celular relativa das células Caco-2 após incubação com soluções de clomipramina + extracto de hipericão de diferentes concentrações (1/1 e 10/10 μM) durante diferentes tempos de incubação (12, 24, 48, 72 h) (* $p < 0,05$).

Como se pode observar, a incubação das Caco-2 com solução menos concentrada (1/1 μM) promoveu uma diminuição bastante significativa da sua viabilidade celular relativamente aos controlos tendo-se, no geral, mantido relativamente constante ao longo do tempo. Pelo contrário, a solução de 10/10 μM promoveu uma diminuição da viabilidade celular relativa

destas células para cerca de 1/3 (31,63 % ± 7,71) após 12 h de incubação, sendo que a partir daí a viabilidade destas células aumentou continuamente e após 48 h era semelhante aos controlos e após uma incubação de 72 h a viabilidade celular era significativamente bastante superior comparativamente aos controlos (171,31 % ± 2,24). Do mesmo modo, também neste caso se aplica o descrito anteriormente aquando da discussão dos resultados obtidos após a incubação das Caco-2 com extracto de hipericão isolado.

Comparando os resultados dos ensaios da incubação das células Caco-2 com clomipramina e extracto de hipericão isolados ou em conjunto, verifica-se que quando os compostos são incubados conjuntamente o perfil de citotoxicidade obtido se assemelha ao mesmo aquando da incubação isolada destas células com extracto de hipericão. Isto sugere que na incubação simultânea de ambos os compostos a citotoxicidade se deve mais ao extracto de hipericão do que à clomipramina. De facto, os valores obtidos são bastante idênticos, no entanto, na concentração 1/1 µM de incubação conjunta com os compostos a viabilidade celular da incubação de ambos os compostos é ligeiramente inferior, sugerindo que na presença de clomipramina o extracto é ligeiramente mais tóxico para estas células. Uma possível explicação para estes resultados pode residir no facto do hipericão ser um indutor da glicoproteína-P e, por isso, poder promover a expulsão do fármaco do interior das células, e como tal o fármaco apenas exerce uma pequena acção sobre as mesmas [102].

4.3 Comparação dos resultados das duas linhas celulares

Comparando os resultados obtidos em termos de viabilidade celular relativa das duas linhas celulares aquando da incubação com clomipramina (figuras 3 e 6) observou-se que 100 e 200 µM de clomipramina são tóxicas para ambas as linhas celulares mas, enquanto nas células HepG2 esta se mantém relativamente constante ao longo do tempo, nas células Caco-2 a citotoxicidade vai diminuindo ao longo do tempo atingindo valores superiores aos verificados nas células HepG2 para as mesmas concentrações. Para ambas as linhas celulares verificou-se que a toxicidade aumenta com o aumento da concentração. Estes dados estão de acordo com o estudo de Levkovitz *et al.* (2005) que verificou que para as células C6 de glioma de rato e para as células de neuroblastoma humano SH-SY5Y a viabilidade celular diminuiu com o aumento da dose de clomipramina [103].

Relativamente aos ensaios de incubação com ambos os compostos (figuras 5 e 8) constatou-se que a incubação com ambos os compostos foi mais tóxica para as células HepG2 que para as Caco-2 na medida em que os valores de viabilidade celular relativa foram inferiores nas primeiras comparativamente com as últimas.

5. Conclusão

A realização do presente trabalho permitiu obter e aprofundar os conhecimentos no que se refere à toxicidade de cada um dos compostos incluídos no estudo bem como dos seus efeitos aquando da sua incubação conjunta.

Assim, observou-se que a clomipramina pode ser citotóxica em ambas as linhas celulares sendo que, de um modo geral, nas células HepG2 a sua toxicidade é directamente proporcional à sua concentração e ao tempo de incubação, e nas células Caco-2 a sua citotoxicidade é inversamente proporcional ao tempo de incubação.

Relativamente à toxicidade da clomipramina em cada uma das linhas celulares, observou-se que para concentrações mais baixas (1 e 10 μM) o fármaco é mais tóxico nas células Caco-2 já a concentrações mais elevadas (100 e 200 μM) é mais citotóxico nas células HepG2.

O extracto de hipericão também pode ser citotóxico em ambas as linhas celulares nas duas concentrações de estudo (1 e 10 μM). Globalmente, a toxicidade do extracto é proporcional ao tempo de incubação para concentrações mais baixas (1 μM) e inversamente proporcional para concentrações mais elevadas (10 μM). Além disso, uma concentração de 10 μM de extracto após 72 h de incubação promove a proliferação celular nas células Caco-2.

Dos resultados obtidos pode ainda concluir-se que a incubação simultânea com os dois compostos produz um perfil de toxicidade idêntico ao perfil da incubação isolada com o extracto de hipericão em ambas as linhas celulares.

No geral, pode concluir-se que a incubação das células HepG2 e Caco-2 com clomipramina e extracto de hipericão de forma isolada ou em conjunto pode ser citotóxica para ambas as linhas celulares, dependendo quer da sua concentração quer do tempo de exposição aos compostos. Além disso, dos resultados conclui-se ainda a importância da incubação conjunta do fármaco com o extracto em termos de toxicidade *in vitro* em ambas as linhas celulares, o que denota do ponto de vista clínico, a sua potencial pertinência no caso de esta toxicidade também ocorrer *in vivo*. De facto, considerando a crescente prevalência da depressão, e tendo em vista a optimização da terapêutica antidepressiva e a prevenção de ocorrência de interacções farmacológicas, é de extrema importância dar continuidade a este trabalho. Assim sendo e neste contexto, numa primeira fase, devem confirmar-se estes dados *in vitro*, estabelecendo uma gama mais restrita de concentrações e, a partir delas, complementar com estudos realizados *in vivo*, de modo a confirmar a sua ocorrência e os seus efeitos no organismo.

Destaca-se ainda que este trabalho de investigação permitiu a realização de uma comunicação em formato de poster nas II Jornadas Ibéricas de Toxicologia que se realizaram nos dias 13, 14 e 15 de Novembro de 2014, na Faculdade de Ciências da Saúde da

Universidade da Beira Interior, Covilhã. O resumo do trabalho submetido encontra-se no anexo II.

6. Referências

- 1 - Chiesa A., Castagner V., Andrisano C., Serretti A., Mandelli L., Porcelli S., Giommi F., Mindfulness-based cognitive therapy vs. psycho-education for patients with major depression who did not achieve remission following antidepressant treatment. *Psychiatry Res*, 2015. 226 (2-3): p.474-483.
- 2 - World Health Organization. Depression. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> (acedido a 20 de Fevereiro de 2015).
- 3 - Sobocki P., Jönsson B., Angst J., Rehnberg C., Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*, 2006. 9: p.87-98.
- 4 - Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B., Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the world health surveys. *Lancet*, 2007. 370: p.851-58.
- 5 - World Health Organization. Depression. Disponível em: <http://www.who.int/topics/depression/en/> (acedido a 20 de Fevereiro de 2015).
- 6 - Gili M., Vicens C., Roca M., Andersen P., McMillian D., Interventions for preventing relapse or recurrence of depression in primary health care settings: a systematic review. *Prev. Med.*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.07.035>: p.1-6.
- 7 - Kendler K.S., Thornton L.M., Gardner C.O., Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the 'kindling' hypothesis. *Am. J. Psychiatr*, 2000. 157: p. 1243-1251.
- 8 - Altemus M., Sarvaiya N., Epperson C. N., Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol*, 2014. 35: p.320-330.
- 9 - World Health Organization. Flyer depression. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/depression/flyer_depression_2012.pdf?ua=1 (acedido a 20 de Fevereiro de 2015).
- 10 - Siegert R. J., Abernethy D. A., Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76: p.469-475.
- 11 - Calvin J. L. R., Gaviria A. Z., Ríos M. D. M., Prevalence of depression in type 2 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp.*, 2015. 215 (3): p.156-164.
- 12 - Shi Y., Xiang Y., Yang Y., Zhang N., Wang S., Ungvari G. S., Chiu H. F. K., Tang W. K., Wang Y., Zhao X., Wang Y., Wang C., Depression after minor stroke: prevalence and predictors. *J Psychosom Res*, 2015. 10.1016/j.jpsychores.2015.03.012

- 13 - Nyirenda M., Chatterji S., Rochat T., Mutevedzi P., Newell M.-L., Prevalence and correlates of depression among HIV-infected and -affected older people in rural South Africa. *J Affect Disord*, 2013. 151(1): p.31-38.
- 14 - Gusmão R. M., Xavier M., Heitor M. J., Bento A., Almeida J. M. C., O peso das perturbações depressivas. Aspectos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. *Acta Méd Port*, 2005. 18: p.129-146.
- 15 - Haase J., Brown E., Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression – A central role for the serotonin transporter?. *Pharmacol Ther*, 2015. 147: p.1-11.
- 16 - Lemke L. T., Williams D. A., Roche V. F., Zito S. W., Foye's Principles of Medicinal Chemistry-Chapter 18: Antidepressants. Seventh ed., 2013. Wolters Kluwer.
- 17 - Berton O., Nestler E. J., New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7 (2): p.137-51.
- 18 - Slattery D. A., Hudson A. L., Nutt D. J., Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004. 18 (1): p.1-21.
- 19 - O'Leary O. F., Dinan T. G., Cryan J. F., Faster, better, stronger: towards new antidepressant therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol*, 2015. 753: p.32-50.
- 20 - INFARMED. *Prontuário Terapêutico* 11. 2013.
- 21 - Alves C. Fernandes C., Neto A. J. S., Rodrigues J. C., Queiroz M. E. C., Lanças F. M., Optimization of the SPME parameters and its online coupling with HPLC for the analysis of tricyclic antidepressants in plasma samples. *J Chromatogr Sci*, 2006. 44 (6): p.340-6.
- 22 - Aguiar C. C., Castro T. R., Carvalho A. F., Vale O. C., Sousa F. C., Vasconcelos S. M., Drogas antidepressivas. *Acta Med Port*, 2011. 24: p.91-98.
- 23 - Chambers E. E., Woodcock M. J., Wheaton J. P., Pekol T. M., Diehl D. M., Systematic development of an UPLC-MS/MS method for the determination of tricyclic antidepressants in human urine. *J Pharm Biomed Anal*, 2014. 88: p.660-665.
- 24 - Hoirisch-Clapauch S., Nardi A. E., Gris J., Brenner B., Are the antiplatelet and profibrinolytic properties of selective serotonin-reuptake inhibitors relevant to their brain effects?. *Thromb Res*, 2014. 134(1): p.11-16.
- 25 - Ossewaarde L., Verkes R. J., Hermans E. J., Kooijam S. C., Urner M., Tendolkar I., Wingen G. A. van, Fernández G., Two-week administration of the combined serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine augments functioning of mesolimbic incentive processing circuits. *Biol Psychiatry*, 2011. 70: p.568-574.
- 26 - Xue R., Zhang Y., Jin Z., Yuan L., He X., Zhao N., Chen H., Zhang L., Fan S., Zhong B., Zhang Y., Li Y., The discovery of 071031B, a novel serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor. *Neurosci Lett*, 2013. 544: p.68-73.

- 27 - Mostafavi S. A., Tahvilian R., Poudeh M. D., Rafeepour Z., A simple sample preparation with HPLC-UV method for estimation of clomipramine from plasma. *Iran J Pharm Res*, 2010. 9 (3): p.243-250.
- 28 - Hewson C. J., Conlon P. D., Luescher U. A., Ball R. O., The pharmacokinetics of clomipramine and desmethylclomipramine in dogs: parameter estimates following a single oral dose and 28 consecutive daily oral doses of clomipramine. *J Vet Pharmacol Ther*, 1998. 21 (3): p.214-22.
- 29 - Herrera D., Mayet L., Galindo M. d. C., Jung H., Pharmacokinetics of a sustained-release dosage form of clomipramine. *J Clin Pharmacol*, 2000. 40: p.1488-1493.
- 30 - Alves P. E., Graça I. C., Moura T. E., Clomipramine induces the opening of Na⁺ channels in the frog skin epithelium. *Pharmacol Toxicol*, 2002. 90 (3): p.161-8.
- 31 - Harvey M., Cave G., Intralipid outperforms sodium bicarbonate in rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med*, 2007. 49 (2): p.178-85
- 32 - Bert, B., Harms S., Langen B., Fink H., Clomipramine and selegiline: do they influence impulse control?. *J Vet Pharmacol Therap*, 2006. 29: p.41-47.
- 33 - Waldinger M. D., Zwinderman A. H., Olivier B., On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol*, 2004. 46 (5): p.510-516.
- 34 - Haensel S. M., Rowland D. L., Kallan K. T. H. K., Slob K. A., Clomipramine and sexual function in men with premature ejaculation and controls. *J Urol*, 1996. 156 (4): p.1310-1315.
- 35 - Lynch M. E., Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci*, 2001. 26 (1): p.30-6.
- 36 - Sindrup S. H., Otto M., Finnerup N. B., Jensen T. S., Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005. 96 (6): p.399-409.
- 37 - Yoo S. D., Yoon B. M., Lee H. S., Lee K. C., Increased bioavailability of clomipramine after sublingual administration in rats. *J Pharm Sci*, 1999. 88 (11): p.1119-1121.
- 38 - Müller F. O., Schall R., Mogilnicka E. M., Groenewoud G., Hundt H. K. L., Luus H. G., Middle M. V., Swart K. J., De Vall A. C., Relative bioavailability of four clomipramine hydrochloride tablet products. *Biopharm Drug Dispos*, 1996. 17: p.81-90.
- 39 - Cohen L. M., Tessier E. G., Germain M. J., Levy N. B., Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics*, 2004. 45: p.34-48.
- 40 - Balant-Gorgia A. E., Balant L. P., Genet C., Dayer P., Aeschlimann J. M., Garrone G., Importance of oxidative polymorphism and levomepromazine treatment on the steady-state blood concentrations of clomipramine and its major metabolites. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986. 31: p.449-445.

- 41 - Coutts R. T., Urichuk L. J., Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol*, 1999. 19 (3): p.325-354.
- 42 - INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Anafranil®. Aprovado a 21 de Abril de 2011. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=408&tipo_doc=rcm (acedido a 23 de Fevereiro de 2015)
- 43 - McDonough M., Kennedy N., Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: a review of clinicians. *Harvard Rev Psychiatry*, 2002. 10 (3): p.127-37.
- 44 - Gareri, P., Falconi U., de Fazio P., de Sarro G., Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Prog Neurobiol*, 2000. 61: p. 353-396.
- 45 - Hasler J. A., Estabrook R., Murray M., Pikuleva I., Waterman M., Capdevila J., Holla V., Helvig C., Falck J. R., Farrell G., Kaminsky L. S., Spivack S. D., Boitier E., Beaune P., Human cytochromes P450. *Mol Aspects Med*, 1999. 20: p.1-137
- 46 - Arinç E., The role of polymorphic cytochrome P450 enzymes in drug design, development and drug interactions with a special emphasis on phenotyping. *J Mol Catal B Enzym*, 2010. 64: p.120-122.
- 47 - Bertilsson, L., Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome P450s: clinical and interethnic aspects. *Clin Pharmacol Ther*, 2007. 82 (5): p.606-609.
- 48 - Shimoda K., Jerling M., Böttiger Y., Yasuda S., Morita S., Bertilsson L., Pronounced differences in the disposition of clomipramine between Japanese and Swedish patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1999. 19: p.393-400.
- 49 - Gillman P. K., Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*, 2007. 151: p.737-748.
- 50 - Kupfer D. J., The pharmacological management of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005. 7: p.191-205.
- 51 - Hermesh H., Aizenberg D., Weizman A., Lapidot M., Munitz H., Clomipramine-induced urinary dysfunction in an obsessive-compulsive adolescent. *Drug Intell Clin Pharm*, 1987. 21 (11): p.877-879.
- 52 - Vieweg W. V. R., Wood M. A., Tricyclic antidepressants, qt interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*, 2004. 45: p.371-377.
- 53 - Mendlowicz M. V., Lima J. L. L., Fontenelle L. F., Aquagenic pruritus induced by clomipramine. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013. 35: p.577.e3-577.e4.
- 54 - Moshe K., Iulian I., Seth K., Eli L., Joseph Z., Clomipramine-induced tourettism in obsessive-compulsive disorder: clinical and theoretical implications. *Clin Neuropharmacol.*, 1994. 17(4): p.338-43.

- 55 - Iqbal M. M., Basil M. J., Kaplan J., Iqbal M. D. T., Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry*, 2012. 24 (4): p.310-318.
- 56 - Küçükardalı Y., Çankir Z., Ebrinç S., Nalbant S., Başıoğlu C., Evrenkaya R., Top C., Danacı M., Serotonin syndrome caused by moclobemide - clomipramine interaction. *Bull Clin Psychopharmacol*, 2001. 11: p.33-36.
- 57 - Szegedi A., Wetzel H., Leal M., Härtter S., Hiemke C., Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J Clin Psychiatry*, 1996. 57 (6): p.257-264.
- 58 - Januel, D., Massot O., Poirier M.-F., Olié J.-P., Fillion G., Interaction of lithium with 5-HT receptors in depressed unipolar 1B patients treated with clomipramine and lithium versus clomipramine and placebo: preliminary results. *Psychiatry Res*, 2002. 111: p.117-124.
- 59 - Vandel P., Regina W., Reix I., Vandel S., Sechter D., Bizouard P., Grapefruit juice as a contraindication? An approach in psychiatry. *Encephale*, 1999. 25 (1): p.67-71.
- 60 - Bombardelli E., Morazzoni P., *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia*, 1995. 66: p.43-68.
- 61 - Barnes J., Anderson L. A. A., Phillipson J. D., St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*, 2001. 53: p.583-600.
- 62 - Bilia A.R., Gallori S., Vincieri F.F., St. John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerability - an update. *Life Sci*, 2002. 70: p.3077-3096.
- 63 - Linde K., Mulrow C.D., St John's wort for depression. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2003. 2: CD000448.
- 64 - Whiskey E., Werneke U., Taylor D., A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 2001. 16: p.239-252.
- 65 - Schwarz J.T., Cupp M.J., St John's Wort. *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products* (Cupp, M.J. ed.), 2000. p.67-78.
- 66 - Nathan P.J., The experimental and clinical pharmacology of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Mol. Psychiatry*, 1999. 4: p.333-338.
- 67 - Mennini T., Gobbi M., The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sci*, 2004. 75 (9): p.1021-1027.
- 68 - Rašković A., Cvejić J., Stilinović N., Goločorbin-Kon S., Vukmirović S., Mimica-Dukić N., Mikov M., Interaction between different extracts of *Hypericum perforatum* L. from Serbia and pentobarbital, diazepam and paracetamol. *Molecules*, 2014. 19: p.3869-3882.
- 69 - Carlo G. D., Borrelli F., Ernst E., Izzo A. A., St John's wort: prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci*, 2001. 22 (6): p.292-297.

- 70** - Bilia, A. R., Bergonzi M. C., Morgenni F., Mazzi G., Vincieri F. F., Evaluation of chemical stability of St. John's wort commercial extract and some preparations. *Int J Pharm*, 2001. 213: p.199-208.
- 71** - Suzuki O., Katsumata Y., Oya M., Bladt S., Wagner H., Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Plant Med*, 1984. 50 (3): p.272-274.
- 72** - Bladt S., Wagner H., Inhibition of MAO by fractions and constituents of *hypericum* extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994. 7 (1): p.57-59.
- 73** - Brockmüller J., Reum T., Bauer S., Kerb R., Hübner W. D., Roots I., Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry*, 1997. 30: p.94-101.
- 74** - Klier C. M., Schäfer M. R., Schmid-Siegel B., Lenz G., Mannel M., St John's wort (*Hypericum perforatum*)—is it safe during breastfeeding?. *Pharmacopsychiatry*, 2002. 35: p.29-30.
- 75** - Hammerness P., Basch E., Ulbricht C., Barrette E. P., Foppa I., Basch S., Bent S., Boon H., Ernst E., St. John's Wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*, 2003. 44 (4): p.271-282.
- 76** - Breidenbach, T., Kliem V., Burg M., Radermacher J., Hoffmann M. W., Klempnauer J., Profound drop of cyclosporine. A whole blood through levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation*, 2000. 69 (10): p.2229-30.
- 77** - Ruschitzka F., Meier P. J., Turina M., Lüscher T. F., Noll G., Acute heart transplant rejection due to St. John's wort. *Lancet*, 2000. 355: p.548-9.
- 78** - Lantz M.S., Buchalter E., Giambanco V., St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1999.12:p.7-10.
- 79** - Waksman J. C., Heard K., Jolliff H., Daly F. F. S., Bogdan G. M., Dart R. C., Serotonin syndrome associated with the use of St John's wort and paroxetine. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2000. 38: p.521.
- 80** - Borrelli F., Izzo A. A., Herb-drug interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS Journal*, 2009. 11(4): p.710-727.
- 81** - Pfrunder A., Schiesser M., Gerber S., Haschke M., Bitzer J., Drewe J., Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. 56: p.683-90.
- 82** - Murphy P. A., Kern S. E., Stanczyk F. Z., Westhoff C. L., Interaction of St. John's wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*, 2005. 71: p.402-8.
- 83** - Schwarz U. I., Büschel B., Kirch W., Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. 55: p.112-113.

- 84** - Piscitelli S. C., Burstein A. H., Chaït D., Alfaro R. M., Falloon J., Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*, 2000. 355: p.547-8.
- 85** - de Maat M. M. R., Hoetelmans R. M. W., Mathôt R. A. A., van Gorp E. C. M., Meenhorst P. L., Mulder J. W., Beijnen J. H., Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS*, 2001. 15: p.420-1.
- 86** - Mathijssen R. H., Verweij J., de Brijn P., Loos W. J., Sparreboom A., Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.*, 2002. 94: p.1247-9.
- 87** - Frye R. F., Fitzgerald S. M., Lagattuta T. F., Hruska M. W., Egorin M. J., Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 2004. 76: p.323-9.
- 88** - Smith P., Bullock J. M., Booker B. M., Hass C. E., Berenson C. S., Jusko W. J., The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy*, 2004. 24: p.1508-14.
- 89** - Jiang X., Williams K. M., Liauw W. S., Ammit A. J., Roufogallis B. D., Duke C. C., Day R. O., McLachlan A. J., Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2004. 57: p.592-9.
- 90** - Yue Q. Y., Bergquist C., Gerden B., Seven cases of decreased effect of warfarin during concomitant treatment with St. John's wort. *Lancet*, 2000. 355: p.576-7.
- 91** - Mersch-Sundermann V., Knasmüller S., Wu X., Darroudi F., Kassie F., Use of a human-derived liver cell line for the detection of cytoprotective, antigenotoxic and cogenotoxic agentes. *Toxicology*, 2004. 198: p.329-340.
- 92** - Bokhari M., Carnachan R. J., Cameron N. R., Przyborski S. A., Culture of HepG2 liver cells on three dimensional polystyrene scaffolds enhances cell structure and function during toxicological challenge. *J. Anat.*, 2007. 211: p.567-576.
- 93** - Ranaldi G., Consalvo R., Sambuy Y., Scarino M. L., Permeability characteristics of parental and clonal human intestinal Caco-2 cell lines differentiated in serum-supplemented and serum-free media. *Toxicol In Vitro*, 2003. 17: p.761-767.
- 94** - Ferruzza S., Rossi C., Scarino M. L., Sambuy Y., A protocol for in situ enzyme assays to assess the differentiation of human intestinal Caco-2 cells. *Toxicol In Vitro*, 2012. 26: p.1247-1251.
- 95** - Ferruzza S., Rossi C., Scarino M. L., Sambuy Y., A protocol for differentiation of human intestinal Caco-2 cells in asymmetric serum-containing medium. *Toxicol In Vitro*, 2012. 26: p.1252-1255.
- 96** - Natoli M., Leoni B. D., D'Agnano I., Zucco F., Felsani A., Good Caco-2 cell culture practices. *Toxicol In Vitro*, 2012. 26: p.1243-1246.

- 97** - Xu M., McCanna D. J., Sivak J. G., Use of the viability reagent PrestoBlue in comparison with alamarBlue and MTT to assess the viability of human corneal epithelial cells. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2015. 71: p.1-7
- 98** - Boncler M., Rózalski M., Krajewska U., Podsedek A., Watala C., Comparison of PrestoBlue and MTT assays of cellular viability in the assessment of anti-proliferative effects of plant extracts on human endothelial cells. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2014. 69: p.9-16.
- 99** - Hansson A. L., Xia Z., Berglund M. C., Bergstrand A., Depierre J. W., Nässberger L., Reduced cell survival and morphological alterations induced by three tricyclic antidepressants in human peripheral monocytes and lymphocytes and in cell lines derived from these cell types. *Toxicol In Vitro*, 1997. 11: p.21-31.
- 100** - Tian R., Koyabu N., Morimoto S., Shoyama Y., Ohtani H., Sawada Y., Functional induction and de-induction of p-glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line. *Drug Metab Dispos*, 2005. 33 (4): p.547-554.
- 101** - Moore L. B., Goodwin B., Jones S. A., Wisely G. B., Serabjit-Singh C. J., Willson T. M., Collins J. L., Kliewer S. A., St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. 97 (13): p.7500-7502.
- 102** - Silva R., Vilas-Boas V., Carmo H., Dinis-Oliveira R. J., Carvalho F., Bastos M. L., Remião F., Modulation of p-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther*, 2015. 149: p.1-123.
- 103** - Levkovitz Y., Gil-Ad I., Zeldich E., Dayag M., Weizman A., Differential induction of apoptosis by antidepressants in glioma and neuroblastoma cell lines. *J Mol Neurosci*, 2005. 27: p.29-42. Levkovitz *et al.* (2005).

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A profissão do farmacêutico comunitário tem evoluído ao longo dos anos, mas tendo sempre como objectivo principal a cedência dos medicamentos de maneira a minimizar os riscos associados aos mesmos, e a avaliar os resultados da medicação de forma a reduzir a morbilidade e mortalidade relacionadas com a medicação. Além da cedência de medicação o farmacêutico desempenha outras funções como por exemplo a medição de alguns parâmetros bioquímicos, o reforço da importância de uma vida mais saudável, a preparação de medicamentos manipulados, o alerta para a importância da adesão à terapêutica e o esclarecimento e aconselhamento dos utentes, sobretudo por estar acessível e próximo da comunidade. Apesar de toda a evolução que a profissão farmacêutica tem tido ao longo destes anos um facto que permanece inalterável é a posição central que o doente ocupa na actividade farmacêutica [1, 2].

Como parte integrante da minha formação académica realizei o estágio de farmácia comunitária na Farmácia Pereira Martins, localizada na Rua José Augusto Torres, lote 129, R/C direito, em Torres Novas, o que me permitiu colocar em prática bastantes conhecimentos adquiridos ao longo do curso e apreender muitos outros que apenas a prática profissional pode fornecer.

2. Organização da farmácia

2.1. Recursos humanos

Um dos pilares fundamentais para o bom funcionamento de qualquer instituição é a existência de bons profissionais. No caso das farmácias pode fazer toda a diferença entre o sucesso ou o insucesso, uma vez que um bom atendimento personalizado, atendendo à individualidade de cada pessoa, leva ao estabelecimento de uma relação de confiança entre o profissional e o utente.

O corpo profissional da Farmácia Pereira Martins é constituído pelo Dr. António Martins (Farmacêutico, Director Técnico e Proprietário), Dra. Ana Raquel Martins (Farmacêutica Adjunta), Dra. Carina Dias (Farmacêutica), D. Conceição Martins (Ajudante Técnica da

Farmácia), D. Cidália Gameiro (Ajudante Técnica de Farmácia) e pela Dra. Paula Martins (Nutricionista).

Segundo o Decreto-Lei (D.L.) n.º 307/2007, de 31 de Agosto e o D.L. n.º 171/2012, de 1 de Agosto, os recursos humanos de uma farmácia são constituídos por, no mínimo, dois farmacêuticos, sendo um deles o director técnico, e, os farmacêuticos devem representar o maior grupo profissional presente na farmácia, para além dos técnicos de farmácia e dos ajudantes de técnico de farmácia. Tal porque sempre que o director técnico não se encontre na farmácia é o farmacêutico adjunto que assume temporariamente o seu papel [3, 4].

O farmacêutico centra a sua actividade na melhoria e manutenção da saúde e bem-estar dos utentes. Para tal, o farmacêutico no exercício da sua profissão sensibiliza o utente para o uso racional dos medicamentos, no acto da dispensa aconselha qual o melhor medicamento ou produto farmacêutico e alerta também para alguns cuidados a ter ou alguns riscos associados ao medicamento (tendo sempre em conta a individualidade de cada utente), monitoriza os utentes (parâmetros bioquímicos ou adesão à terapêutica) e alerta para a importância de adoptar estilos de vida saudáveis, efectua a preparação de alguns medicamentos e o controlo e gestão dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP). No seu dia-a-dia, o farmacêutico deve primar pela qualidade e ética de todas as intervenções efectuadas junto da população, estando sempre ciente da importância e obrigação da formação e evolução contínua dos seus conhecimentos científicos [2].

Para além de todas as funções anteriormente descritas, enquanto director técnico, o farmacêutico possui outras funções e responsabilidades, entre elas a responsabilidade por todas as acções farmacêuticas exercidas na farmácia, a garantia das condições adequadas de higiene e segurança da farmácia e de conservação dos medicamentos e produtos farmacêuticos, a certificação de que a farmácia possui o correcto aprovisionamento de medicamentos e produtos farmacêuticos e a garantia do cumprimento do código deontológico e da legislação de conduta farmacêutica, entre outras [3].

2.2. Instalações e equipamentos

O exterior da farmácia cumpre as indicações descritas nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, ou seja, encontra-se bem identificada com a designação “FARMÁCIA”, com o símbolo da cruz verde e com um letreiro com o nome da farmácia. O acesso à farmácia é efectuado através de escadas ou de uma rampa para permitir o acesso a pessoas de mobilidade reduzida. Do exterior da farmácia estão visíveis algumas informações, nomeadamente o nome do proprietário e do director técnico, o horário de funcionamento da farmácia, a calendarização das farmácias de serviço e a respectiva morada e contacto. Possui também um postigo e uma campinha, utilizados nos dias em que a farmácia está de serviço, e uma montra onde é disponibilizada informação sobre alguns produtos existentes na farmácia. Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de participar na elaboração de uma montra [2].

A Farmácia Pereira Martins encontra-se bem iluminada e ventilada proporcionando um ambiente profissional e tranquilo, acessível a qualquer pessoa e cuja privacidade é preservada [2, 3].

A Farmácia Pereira Martins é composta por dois pisos em que no piso zero ou rés-do-chão encontra-se a área de atendimento ao público, a sala de espera, o gabinete de atendimento personalizado e as instalações sanitárias; no piso -1 ou cave encontra-se o armazém, o laboratório, os escritórios, o gabinete de atendimento das consultas de nutrição e o arquivo, assim como uma arrecadação de material de limpeza e higiene pessoal.

A área de atendimento é constituída por três balcões de atendimento cada um com um computador com a aplicação *Sifarma 2000* instalada, um leitor óptico, uma impressora para os recibos e verso das receitas e todo o material necessário durante a dispensa, como carimbo da farmácia, canetas, tesouras, entre outros. Depois de processadas, as receitas são guardadas na respectiva gaveta até completarem um lote (30 receitas) após o qual são conferidas e arquivadas. A área atrás do balcão possui algumas prateleiras com alguns produtos de higiene bucodentária, suplementos alimentares e também alguns produtos sazonais de elevada rotatividade. Para além das prateleiras existem gavetas que possuem alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) com maior rotatividade, ligaduras, pensos e seringas, entre outros. Atrás da zona de atendimento ao público encontra-se um corredor com um armário de gavetas deslizantes onde estão armazenados medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), produtos farmacêuticos, medicamentos veterinários, entre outros, subdivididos em várias categorias. Encontra-se também o frigorífico onde são armazenados todos os produtos de frio, como por exemplo insulina e vacinas.

Na área da sala de espera os produtos encontram-se organizados em várias categorias: bebé e pré-mamã, infantil, dermocosmética: rosto e corpo, cuidados capilares. Além destas, existem também gavetas onde são armazenados outros produtos de baixa rotatividade, entre eles repelentes, sabonetes e caixas de medicação. Nesta área encontra-se o contentor da VALORMED para a recolha de medicamentos e embalagens vazias, uma balança para utilização dos utentes que pesa, mede e calcula o índice de massa corporal e que também mede a pressão arterial (PA). Na sala de espera estão presentes alguns panfletos informativos para o público em geral que podem ser consultados ou levados para casa pelos utentes.

No caso do utente necessitar de um atendimento com mais privacidade este é efectuado no gabinete de atendimento personalizado. No gabinete é realizado todo um conjunto de cuidados farmacêuticos como a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Na Farmácia Pereira Martins são realizadas as medições da PA, colesterol total, triglicéridos e glicémia capilar. No gabinete encontra-se todo o material necessário para a determinação destes parâmetros bioquímicos e fisiológicos (aparelhos, tiras de teste, lancetas, luvas, material de penso, entre outros). Após a realização das medições, o farmacêutico regista os valores em cartões próprios e aconselha a pessoa consoante os valores obtidos e esclarece potenciais dúvidas existentes.

O armazém possui uma estante onde são armazenados todos os produtos que devido ao número de unidades ou às suas dimensões não podem ser armazenados no armário no piso 0, e também é o local de armazenamento do material utilizado na elaboração das montras. No armazém é efectuada a recepção das encomendas, assim sendo está presente todo o equipamento necessário para tal, como por exemplo o computador com a aplicação *Sifarma 2000* instalada, o leitor óptico, a impressora de etiquetas e o material de escritório (canetas, lápis e tesouras, entre outros).

O laboratório é o local destinado à preparação de manipulados, contendo armários com os materiais e matérias-primas devidamente identificadas, extractor de gases, zona de lavagem e secagem do material. Todos os arquivos dos manipulados preparados e dos movimentos das matérias-primas são guardados nesta divisão assim como alguma bibliografia necessária para a preparação destes.

O escritório é onde é tratada toda a parte administrativa e de gestão da farmácia e onde está arquivada a facturação e as notas de devolução. Este está equipado com um computador, uma impressora multifunções, um telefone, um equipamento de fax e todo o restante material de escritório (agrafador, furador e tesoura, entre outros). É aqui que está disponível, sempre que necessário, a biblioteca da farmácia para o esclarecimento de alguma dúvida.

O outro gabinete é onde decorrem as consultas de nutrição e educação alimentar, estando equipado com um computador, uma balança e todo o material acessório necessário. Nele estão ainda contidos todos os registos e documentação relativa às consultas.

Toda a documentação dos anos anteriores, do controlo dos psicotrópicos, das análises das matérias-primas, entre outros, é guardada no arquivo.

2.3. Recursos informáticos

A Farmácia Pereira Martins possui o programa *Sifarma 2000*. Este programa é bastante útil, prático e vantajoso a vários níveis na farmácia: possibilita elaborar, enviar e recepcionar correcta e rapidamente as encomendas, fazer uma correcta gestão dos *stocks* permitindo aceder ao histórico de vendas e compras, fazer o controlo dos prazos de validade, facilita bastante toda a parte burocrática associada à facturação, e ajuda bastante no atendimento porque fornece muitas informações desde reacções adversas, à posologia correcta ou características importantes dos produtos de uma forma prática e rápida. O *Sifarma 2000* é uma ferramenta fundamental intervindo e facilitando todas as etapas do processo, aliviando o trabalho burocrático do farmacêutico e libertando-o para que possa despender mais tempo no atendimento e aconselhamento ao doente.

3. Meios de informação

Cada vez mais o farmacêutico é o primeiro profissional de saúde a ter contacto com o doente e a farmácia o primeiro local ao qual as pessoas se dirigem quando têm dúvidas. Logo o farmacêutico enquanto profissional de saúde tem o dever de se actualizar continuamente de forma a melhorar enquanto profissional e a poder oferecer um melhor serviço à comunidade. Para tal este dispõe na farmácia de uma biblioteca actual com alguns livros e publicações: o Prontuário Terapêutico, a Farmacopeia Portuguesa (FP), o Formulário Galénico Português (FGP), o Manual de Antibióticos Antibacterianos, entre outros. Além destes, a farmácia dispõe ainda de ligação à internet bem como de todas as informações e ajudas do *Sifarma 2000*. Estão ainda disponíveis centros de documentação e de informação de apoio às farmácias, entre eles o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional de Farmácia, o Centro de Informação de Medicamentos e o Centro de Documentação Técnica e Científica da Ordem dos Farmacêuticos e o Centro de Informação Antivenenos do Instituto Nacional de Emergência Médica [3, 5].

4. Aprovisionamento e armazenamento

4.1. Elaboração de encomendas

O processo de elaboração de encomendas constitui um dos pontos fundamentais para uma boa gestão da farmácia, já que permite que a farmácia possua os produtos necessários para satisfazer as necessidades da população, sem a ocorrência de rupturas do *stock* ou excedentes. Toda a gestão associada ao aprovisionamento vai depender de diversos factores, entre eles a sazonalidade dos produtos, a capacidade de armazenamento da farmácia, a publicidade directa ao consumidor e o perfil dos utilizadores da farmácia e dos prescretores médicos locais.

Na Farmácia Pereira Martins tive contacto com três tipos diferentes de elaboração de encomendas: encomendas diárias, encomendas por telefone ou encomendas ao laboratório. O programa *Sifarma 2000* permite estabelecer os *stocks* mínimo e máximo de todos os produtos que têm ficha de produto, tendo por base estes dados e os consumos o programa gera uma encomenda - encomenda diária. A partir desta encomenda diária a Dra. Ana Raquel Martins (responsável pelo aprovisionamento) revê e faz as alterações necessárias, aprova e envia para o fornecedor pelo *modem* através do *Sifarma 2000*. Encomendas via telefone são efectuadas para menores quantidades de produtos, como no caso de ser necessário algum produto que a farmácia não tenha, e tem a vantagem de se ficar a saber nesse momento se este se encontra disponível ou não. As encomendas efectuadas directamente ao laboratório são encomendas de medicamentos ou produtos de elevada rotatividade, de medicamentos ou produtos que estão

esgotados nos distribuidores grossistas ou cuja encomenda em grandes quantidades traz bonificações à farmácia.

Na escolha do armazenista é preciso ter em conta uma série de factores, dos quais o que oferece as melhores condições comerciais, o horário de entrega ou a proximidade à farmácia. A Farmácia Pereira Martins trabalha principalmente com três armazenistas a OCP Portugal, a Udifar e a Plural, sendo o primeiro o mais requisitado sobretudo devido à sua localização.

4.2. Recepção de encomendas

As encomendas chegam à farmácia dentro de contentores próprios e acompanhadas da respectiva guia de transporte e da factura, original e duplicado, sendo o original da factura guardado e posteriormente arquivado. O processo de recepção da encomenda é efectuado através do programa *Sifarma 2000* fazendo a leitura óptica do código de barras ou introduzindo o nome comercial ou o código da factura, sendo sempre necessário em primeiro lugar verificar se a encomenda se destina à farmácia ou se houve qualquer erro de distribuição. Tratando-se de uma encomenda com produtos de frigorífico estes são os primeiros a ser verificados para poderem ser guardados o quanto antes, a fim de preservar a sua integridade.

Ao dar entrada da encomenda é necessário verificar se: as quantidades enviadas coincidem com as descritas na factura; se os preços facturados correspondem aos preços das embalagens, e, caso algum produto venha com um preço diferente do preço dos produtos já existentes na farmácia sinalizam-se os novos produtos para posteriormente se efectuar a alteração de preço; se as embalagens estão intactas, ou seja, não danificadas; os prazos de validade, comparando sempre com as dos produtos já existentes na farmácia.

As encomendas de benzodiazepinas ou MEPs são mais controladas e o programa, depois de terminada a recepção da encomenda, pede automaticamente um código específico ou o número de factura (dependendo do armazenista). Na Farmácia Pereira Martins no final da recepção é transcrito o número de registo para as requisições (no caso dos MEP, com a designação “PSI” antes), depois estas são datadas, assinadas e carimbadas pelo Dr. António Martins, ficando o original arquivado na farmácia por um período de três anos, sendo que o duplicado é enviado ao armazenista.

Caso a encomenda tenha sido feita via telefone ou directamente ao laboratório antes de dar entrada da encomenda esta tem que ser criada no programa *Sifarma 2000* e, depois de criada é enviada e só então pode ser recepcionada como descrito anteriormente.

O regime de preços difere consoante o tipo de produtos: os MSRM e os MNSRM comparticipados têm preço fixado por lei - preço inscrito na cartonagem, enquanto os restantes produtos (medicamentos de venda livre, produtos de dermocosmética, produtos de higiene, dispositivos médicos, entre outros) não têm preço fixado sendo aplicada uma margem de lucro pela farmácia consoante o tipo de produto ou o imposto de valor acrescentado (IVA) de 6 % ou 23 % aos quais determinado produto está sujeito [6, 7].

Durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária, a recepção das encomendas foi das primeiras tarefas que executei, sendo responsável pela recepção da sua maioria. Esta área permitiu-me tomar conhecimento da grande variedade de produtos existentes na farmácia, o que me foi muito útil quando posteriormente realizei atendimento ao público, e tomei conhecimento da importância de uma boa gestão dos *stocks* da farmácia.

4.3. Armazenamento

Após a recepção das encomendas os produtos são arrumados nos devidos lugares por forma a manter a sua integridade. Um correcto armazenamento dos produtos pode trazer vários benefícios à farmácia como a rentabilização do espaço, o facilitar o processo de procura dos produtos pelos profissionais de saúde no acto da dispensa e a correcta disposição dos artigos expostos na sala de espera ajuda os utentes a visualizar todas as gamas e variedades de produtos existentes.

Na Farmácia Pereira Martins os produtos armazenados no armário de gavetas deslizantes do piso 0 encontram-se divididos em várias categorias: comprimidos e cápsulas orais, pomadas e cremes, colírios e pomadas oftálmicas, gotas, loções e soluções externas, xaropes, saquetas, ampolas, supositórios e enemas, injectáveis, transdérmicos, aerossóis, ginecológicos, produtos de higiene íntima, dispositivos médicos destinados ao controlo da diabetes e medicamentos e produtos veterinários. Dentro de cada categoria encontram-se organizados por ordem alfabética do nome do medicamento (ou denominação comum internacional (DCI)) e por ordem crescente de dosagem e número de unidades. Caso as embalagens sejam iguais, apenas diferindo no prazo de validade, organizam-se segundo a regra-se do “*first-expire first-out*” (FEFO), procedendo-se a um controlo mais rigoroso dos prazos de validade. Além dos produtos presentes nestas gavetas atrás do balcão e na sala de espera existem prateleiras e gavetas com várias categorias de produtos, por exemplo suplementos alimentares, produtos de cosmética e produtos para bebé e pré-mamã, como mencionado acima. Caso não exista espaço suficiente ou as dimensões dos produtos não permitam o seu armazenamento nestes locais o armazém possui uma estante onde estes são arrumados. Para o controlo periódico da temperatura e humidade o armazém dispõe de um termohigrómetro para assegurar que os produtos estão armazenados segundo as suas especificações [2, 3].

Para os produtos que necessitam de ser armazenados a temperaturas dos 2 a 8 °C, a farmácia dispõe de um frigorífico equipado com um termohigrómetro para um controlo adequado da temperatura e da humidade. No frigorífico são armazenados alguns produtos de frio como vacinas, insulina ou colírios.

Durante o estágio a minha primeira tarefa consistiu na percepção de como estava organizada a farmácia e onde se encontravam os produtos, e de seguida procedi à sua arrumação. Isto permitiu a minha familiarização desde o início com as várias gamas de produtos existentes e disponíveis bem como a associação desde cedo de cada local a cada tipo de produto, facilitando a tarefa de procura dos produtos durante o atendimento.

4.4. Processo de devolução

As devoluções podem dever-se a múltiplas razões, entre elas: em casos de se recepcionar um produto trocado ou em quantidades incorrectas, um produto danificado, o produto ter um prazo de validade próximo do seu fim, em casos de não conformidade do preço ou em caso do produto ser retirado do mercado por ordem da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

As devoluções são efectuadas no programa *Sifarma 2000* sendo necessário indicar o produto e a quantidade, o fornecedor, o número da factura e o motivo da devolução. Depois é impressa a nota de devolução em triplicado, sendo carimbada, assinada e datada e, destas, uma fica arquivada na farmácia e as outras duas acompanham os produtos a devolver. Como resposta à devolução, o fornecedor pode enviar uma nota de crédito, outro produto ou o mesmo produto, ou pode não aceitar a devolução. Neste último caso o valor dos produtos é retirado e é dada baixa ao nível da contabilidade.

Durante o meu estágio curricular assisti à elaboração de notas de devolução e colaborei na regularização de notas de crédito devida a devoluções efectuadas anteriormente.

4.5. Controlo dos prazos de validade

Um correcto controlo dos prazos de validade é um dos pontos cruciais para uma boa gestão da farmácia, garantindo a cedência de produtos em condições óptimas de conservação e evitando perdas financeiras associadas a produtos cujo prazo de validade tenha expirado.

O controlo dos prazos de validade é efectuado em dois momentos, para além do momento da dispensa do produto. O primeiro controlo efectua-se aquando da recepção das encomendas em que é introduzido no sistema o prazo de validade mais curto de cada produto. O segundo realiza-se quando, mensalmente, é impressa uma lista através do programa *Sifarma 2000* com todos os produtos cujo prazo de validade termina nos três meses seguintes. Contudo, por vezes, esta lista pode conter validades de produtos que já tenham sido vendidos, pois as validades ainda não foram actualizadas no sistema. Através da análise desta lista, os produtos ainda existentes são recolhidos e é actualizado no sistema a data de validade dos produtos que foram vendidos. Para os produtos recolhidos é efectuada uma nota de devolução justificando que é devido ao prazo de validade, depois são colocados na caixa utilizada para produtos recolhidos devido ao prazo de validade e posteriormente enviados para fornecedor.

5. Relação Farmacêutico - Utente - Medicamento

O farmacêutico é o último profissional de saúde entre o utente e o medicamento, tornando-se crucial para um bom esclarecimento do doente sobre todos aspectos relacionados com o medicamento, a sua toma e a sua saúde. Para tal, baseia-se nos seus conhecimentos científicos, promovendo o uso consciente dos medicamentos, minimizando os seus riscos associados e avaliando a resposta do doente à medicação [2, 5].

No acto da dispensa o farmacêutico deve fornecer ao utente todas as informações necessárias para uma correcta utilização dos medicamentos, como para que é a medicação, qual a posologia e a forma correcta de administrar, qual a duração do tratamento, quais os seus efeitos adversos mais frequentes, bem como quais as principais precauções a seguir durante o tratamento. Sempre que possível, devem ser fornecidas algumas medidas não farmacológicas e é também importante perceber se o utente ficou completamente esclarecido. Além disso, sempre que possível, a informação oral deve também ser acompanhada por informação escrita [2, 5].

Durante o atendimento o farmacêutico deve ter sempre presente o profissional que é, levando sempre em consideração a pessoa que tem à sua frente. Consoante a pessoa, o farmacêutico deve adequar o seu discurso de maneira a que este seja claro e compreensível por parte do utente, tendo sempre em consideração alguma limitação que este possa ter (como por exemplo dificuldades de audição ou de compreensão da idioma e / ou linguagem).

Um aspecto a ter em conta é o facto da maioria dos utentes da Farmácia Pereira Martins serem idosos e polimedicados o que torna o papel do farmacêutico ainda mais pertinente. Acresce ainda o facto de muitos utentes viverem sozinhos e não terem alguém com quem falar, assim o farmacêutico como profissional e pessoa de confiança assume um papel ainda maior na vida destas pessoas.

5.1. Farmacovigilância

A farmacovigilância é uma actividade de saúde pública com vista a identificar, quantificar, avaliar e prevenir os riscos associados ao uso dos medicamentos. O farmacêutico tem o dever de comunicar qualquer reacção adversa ao medicamento (RAM) de que tenha conhecimento. No entanto, esta identificação e notificação compete a qualquer pessoa e não apenas ao farmacêutico e profissionais de saúde. A notificação das RAMs faz-se através do preenchimento de um formulário padronizado pelo INFARMED, e que está disponível no *site* do INFARMED, sendo depois submetido e avaliado pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância [2, 6].

5.2. VALORMED

O farmacêutico como profissional do medicamento tem o dever de informar e incentivar o correcto tratamento dos medicamentos ou embalagens vazias através da divulgação do programa VALORMED, a fim de contribuir para a preservação ambiental.

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão dos resíduos de medicamentos ou de embalagens vazias, efectuando a articulação entre a indústria farmacêutica, o sector da distribuição e as farmácias [8].

A recolha dos medicamentos fora da validade, que já não são necessários ou das embalagens vazias é efectuada em contentores próprios. Estes uma vez cheios são fechados e pesados, é preenchido um impresso e a sua recolha fica a cargo dos distribuidores de medicamentos que depois os transportam para um centro de triagem onde os resíduos são reciclados ou incinerados [9].

6. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos e de outros produtos e o aconselhamento que a acompanha é uns dos pontos fulcrais para um farmacêutico comunitário. A dispensa pode ser acompanhada de receita médica, ou não, sendo que, em qualquer um dos casos, o farmacêutico avalia sempre a eventual existência de algum problema relacionado com os medicamentos (PRM) por forma a proteger o utente de eventuais resultados negativos devidos à medicação [2].

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Quando se recebe a receita médica é necessário verificar se está tudo correctamente preenchido, pois é importante que tudo esteja em conformidade para que a receita não seja rejeitada pelo Centro de Conferência de Facturas e a farmácia não seja prejudicada [2].

Desde meados de 2012 a prescrição médica passou a ser efectuada por DCI, podendo ser efectuada por via electrónica ou via manual. A via electrónica é a mais encorajada e utilizada uma vez que a via manual só pode ser utilizada mediante a justificação com uma das seguintes excepções: falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou até a um máximo de 40 receitas por mês. Para além disto, a prescrição electrónica permite uma maior segurança e facilidade na prescrição e dispensa dos medicamentos, e auxilia a comunicação entre os profissionais de saúde [10, 11, 12].

Para que a prescrição electrónica seja aceite esta tem que contemplar alguns elementos obrigatórios [11]:

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor;
- Local de prescrição;
- Identificação do utente (nome e número de utente ou de beneficiário de outro subsistema);
- Dados do medicamento (DCI, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, posologia, número de embalagens);
- Regime de comparticipação;
- Data da prescrição;
- Assinatura do médico prescriptor.

Em ambos os tipos de receitas (electrónicas e manuais) é necessária a identificação do médico, a identificação do utente, os dados do medicamento, a comparticipação e a data, para além do local de prescrição e, no caso das manuais, a excepção pela qual a receita é passada manualmente. No entanto, caso a receita esteja rasurada, escrita a lápis ou com caligrafia diferente esta pode não ser aceite. Existe outra limitação das receitas manuais relativamente às electrónicas pois estas não são renováveis. Apenas as receitas electrónicas podem ser renováveis até 3 vias (tendo contudo de conter a indicação “1ª via”, “2ª via” ou “3ª via”) [11, 12].

Cada receita tem um limite de prescrição de quatro medicamentos diferentes, no máximo de duas embalagens por medicamento, e de quatro embalagens no total por receita, salvo certas excepções, nomeadamente no caso de medicamentos que apenas contêm quantidade para uma única administração, sendo que, neste caso é permitida a prescrição de quatro unidades, e, no caso de MEPs, medicamentos manipulados, produtos dietéticos com carácter terapêutico, produtos para o autocontrolo da diabetes *mellitus*, têm que ser prescritos isoladamente numa receita [11, 12].

Embora a prescrição médica seja efectuada por DCI existem algumas excepções em que pode ser indicada a marca ou o nome do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), como no caso de medicamentos que não tenham genérico participado ou só exista original de marca e licenças, ou ainda, caso o médico prescriptor explicita a razão pela qual tem que ser aquela marca. Neste último caso o médico tem que justificar com as excepções a), b) ou c) descritas a seguir [11, 12]:

- a) Margem ou índice terapêutico estreito;
- b) Reacção adversa prévia;
- c) Continuidade de tratamento superior a 28 dias.

Tendo em conta que a prescrição médica é feita por DCI, a farmácia tem que ter em *stock* no mínimo três medicamentos dos cinco mais baratos de cada grupo homogéneo. Caso o medicamento tenha grupo homogéneo o farmacêutico tem que dispensar um medicamento destes três mais baratos que tem que ter em *stock*, a não ser que a receita contenha alguma das excepções a), b) ou c) ou que o utente exerça o direito de opção. Caso o utente exerça o direito de opção este pode optar por qualquer um dos medicamentos do grupo homogéneo

mas paga e diferença e assina a receita em como exerceu o direito de opção. No caso das excepções exercidas pelo médico o utente não tem poder de decisão relativamente às excepções a) e b), no entanto, caso seja aplicada a excepção c) o utente pode optar por outro medicamento desde que o mesmo seja mais barato ao constante na receita e tem que assinar a receita em como exerceu o direito de opção [11, 12].

Depois de examinar que está tudo correcto o farmacêutico avalia a prescrição verificando a necessidade da medicação, a existência de alguma interacção farmacológica, alergias ou inadequação da posologia. Caso o farmacêutico tenha algumas dúvidas quanto à prescrição deve contactar o médico para as esclarecer. Caso não persistam quaisquer dúvidas, o farmacêutico cede a medicação ao utente [2].

No decorrer do meu estágio curricular comecei por observar como se processava o atendimento para me familiarizar com todo o processo, e, em paralelo, pegava em receitas já processadas e simulava o atendimento. Esta simulação ajudou-me a ter mais noção dos pormenores a considerar durante o atendimento e sempre que errava era corrigida o que me ajudou a ter noção dos meus erros para poder melhorar. Isto ajudou-me bastante quando comecei a fazer o atendimento pois já conhecia o funcionamento do processo, sabia os pormenores aos quais tinha que ter mais atenção e quais as informações mais importantes a dar aquando da cedência dos medicamentos.

6.1.1. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)

As substâncias classificadas como MEP estão sujeitas a um controlo bastante rigoroso de forma a combater o tráfico de drogas, uma vez que estas também são utilizadas como substâncias de abuso devido ao seu potencial de habituação. As substâncias classificadas como MEP encontram-se descritas no D.L. n.º 15/93 de 22 de Janeiro, sendo que esta lista foi recentemente actualizada pela Lei n.º 22/2014 de 28 de Abril [11, 13, 14].

Os únicos aspectos que diferem entre uma receita com outros medicamentos ou uma receita com MEP é que estes têm que ser prescritos isoladamente numa receita e, caso se trate de uma receita electrónica, esta tem de estar identificada com a sigla “RE” - receita especial [11].

No decorrer da dispensa de MEP o sistema informático detecta que se trata de um medicamento sujeito a legislação específica e automaticamente gera uma janela de preenchimento obrigatório que pede informações relativas ao doente (nome e morada), ao adquirente (nome, morada, idade, e número e data do bilhete de identidade ou cartão de cidadão). Depois, automaticamente, o sistema imprime 3 talões, onde também constam os dados requeridos e, um dos talões é anexado ao original da receita e é enviado à entidade de participação, outro é anexado a uma cópia da receita e é arquivado na farmácia durante 3 anos, e o terceiro talão é enviado ao INFARMED [12].

Quanto ao controlo do receituário dos MEPs presentes nas tabelas I, II-B e II-C anexadas ao D.L. n.º 15/93 de 22 de Janeiro, trimestralmente, até 15 dias após o término do trimestre, a farmácia envia ao INFARMED o registo das entradas destes medicamentos com o fornecedor e

a requisição de cada um; mensal e anualmente, até ao dia 31 de Janeiro do ano seguinte, a farmácia envia ao INFARMED o registo das saídas juntamente com os duplicados das receitas. E é também enviado um balanço anual das entradas e saídas destes medicamentos [12, 13]. Por outro lado, apenas é necessário enviar ao INFARMED um balanço anual, até ao dia 31 de Janeiro do próximo ano, das substâncias presentes nas tabelas III e IV do D.L. n.º 15/93 de 22 de Janeiro [12, 13].

6.1.2. Regimes de comparticipação

O regime de comparticipação dos medicamentos é aplicável tendo em conta o tipo de medicamento ou produto, a patologia e a situação socioeconómica do utente. O regime de comparticipação é regulamentado pelo D.L. n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, tendo sido mais recentemente actualizado pelo D.L. n.º 19/2014, de 5 de Fevereiro [15, 16].

No regime geral de comparticipação o Estado paga uma percentagem do preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos. Esta percentagem varia tendo em conta a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos e encontra-se dividida em quatro escalões [11, 15, 17]:

- Escalão A - 90 % do PVP;
- Escalão B - 69 % do PVP;
- Escalão C - 37 % do PVP;
- Escalão D - 15 % do PVP.

O regime geral descrito anteriormente é aplicável a todos os utentes que apresentem receita médica. Para além deste regime, existe o regime especial de comparticipação que é aplicável a pensionistas com baixos rendimentos e a grupos específicos de patologias ou grupos especiais de utentes. Para os utentes usufruírem do regime especial de comparticipação, no caso dos grupos específicos de patologias e grupos especiais de utentes, o médico tem que indicar na receita o despacho correspondente à comparticipação [11, 18].

Além dos regimes de comparticipação anteriormente referidos, o Estado comparticipa os medicamentos manipulados a 30 %, as tiras-teste (determinação da glicemia, cetonemia e cetonúria) a 85 % e as agulhas, seringas e lancetas para o controlo da diabetes *mellitus* a 100 % [11, 18].

Todas as comparticipações acima referidas são efectuadas pelo Estado, no entanto, alguns utentes beneficiam de comparticipações complementares, como por exemplo os trabalhadores da Caixa Geral de Depósitos ou da Energia De Portugal (EDP) - SAVIDA, entre outros.

6.1.3. Conferência do receituário

Após o atendimento são impressas no verso das receitas algumas informações, entre elas a identificação da farmácia, os medicamentos dispensados, o custo de cada medicamento para o utente e o valor da comparticipação, o custo total dos medicamentos, o regime de comparticipação adoptado, sendo que o *Sifarma 2000* atribui sequencialmente uma série

(identificada por uma letra), um número de lote e um número da receita a cada receita dentro de cada organismo de comparticipação. De seguida, a receita é assinada pelo utente, se aplicável, e é carimbada, datada e assinada pelo profissional que efectua o atendimento. As receitas são então separadas em três categorias consoante o regime de comparticipação: regime geral de comparticipação, regime especial de comparticipação para pensionistas com baixos rendimentos e restantes regimes de comparticipação.

Na Farmácia Pereira Martins a verificação e correcção das receitas é feita ao longo do mês, evitando acumulações extraordinárias de trabalho nos últimos dias do mês, sendo esta tarefa desempenhada pela Dra. Ana Raquel Martins e pela Dra. Carina Dias. Assim, ao longo do mês, à medida que os lotes das receitas estão completos (30 receitas por lote) vão sendo verificados. Na verificação é necessário ter em conta se está tudo correcto: organismo de comparticipação, validade, assinatura do médico, medicamentos correctos (forma farmacêutica, dosagem, quantidade), aplicação das excepções e se está carimbada, datada e assinada.

Durante o meu estágio colaborei na conferência do receituário que era posteriormente conferido por uma das farmacêuticas.

6.2. Automedicação e indicação farmacêutica

Actualmente a automedicação está a tornar-se uma prática cada vez mais comum na população, devida sobretudo ao aumento do conhecimento sobre medicamentos e ao aumento da publicidade directa ao consumidor. A automedicação ocorre quando o doente, por iniciativa própria, estabelece a sua terapia medicamentosa, podendo isto acarretar diversas consequências como o aumento de PRMs por inadequação da terapia ou da posologia. A automedicação apenas é permitida num conjunto de patologias devidamente legisladas e presentes no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Nestas situações apenas podem ser dispensados MNSRM que estão presentes numa tabela do *site* do INFARMED que é actualizada diariamente. Sempre que o farmacêutico se depare com uma situação de automedicação o seu dever enquanto profissional de saúde é aconselhar qual a melhor decisão a tomar. Para isso, primeiro este deve questionar o doente acerca do seu problema de saúde, sintomas, duração destes sintomas e se o utente já tomou algum tipo de medicação. Com base nestas informações o farmacêutico aconselha qual é, na sua opinião, a melhor decisão a tomar, e caso ceda alguma medicação deve disponibilizar todas as informações necessárias para um uso correcto e seguro da mesma [2, 19, 20, 21].

Ao contrário da automedicação, na cedência de medicação por indicação farmacêutica cabe ao farmacêutico a responsabilidade pela selecção da melhor terapia consoante os sintomas ou problema de saúde do utente. Como tal é importante que o farmacêutico disponha de todas as informações para que possa tomar a decisão mais acertada devendo, para tal, inquirir o utente relativamente a sinais e sintomas do problema de saúde, duração, outros problemas de saúde, medicação que o utente esteja a tomar e se possui algum tipo de alergia. Esta

decisão pode passar pela cedência de algum MNSRM, medidas não farmacológicas ou no caso de situações mais graves encaminhamento para o médico. Caso o farmacêutico ceda alguma medicação além de dizer qual a dose e frequência de administração mais correctas deverá ceder também informações relativas aos efeitos adversos mais frequentes, condições de administração e conservação ou quaisquer outras dúvidas que o utente possa ter [2].

Nas situações referidas anteriormente, para além do farmacêutico poder ceder MNSRM também pode ceder medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-DEF). Ao contrário dos MNSRM que podem ser cedidos em farmácias ou noutros locais de venda, os MNSRM-DEF apenas podem ser cedidos em farmácias. Os MNSRM-DEF são medicamentos que anteriormente eram MSRMs mas para os quais deixou de ser necessária prescrição médica quando utilizados em situações específicas constantes no anexo II da Deliberação n.º 24/CD/2014. Estes medicamentos encontram-se descritos no anexo I da Deliberação n.º 24/CD/2014 [22, 23].

Por vezes, durante o estágio senti algumas dificuldades na dispensa de MNSRM pois tinha algumas dúvidas acerca da adequação de determinado medicamento à situação, mas nesses casos, a equipa da Farmácia Pereira Martins desde sempre se demonstrou disponível para me ajudar e esclarecer quaisquer dúvidas que eu tivesse o que me ajudou muito a melhorar e a ganhar mais confiança nas minhas decisões.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos

Além dos medicamentos existe uma grande variedade de produtos, desde produtos de cosmética, produtos de dietética, medicamentos e produtos de uso veterinário, e dispositivos médicos, entre outros. Também nestes casos, o farmacêutico tem o dever de conhecer estes produtos e de dar o melhor aconselhamento possível, promovendo um uso correcto e seguro destes produtos.

No decorrer do meu estágio curricular esta foi uma das áreas em que senti mais dificuldades, mas toda a equipa da Farmácia Pereira Martins foi sempre muito prestável para o esclarecimento de qualquer dúvida que eu tivesse. Penso que em parte isto deve-se ao facto de durante o curso ser uma área pouco abordada aliado ao facto de existirem muitas marcas e produtos diferentes. Contudo, com o decorrer do estágio, fui observando outros atendimentos, lendo o catálogos e tirando dúvidas que me iam surgindo com a equipa, o que me permitiu conhecer um melhor estes produtos e me permitiu ganhar alguma confiança no aconselhamento destes aos utentes que os solicitavam.

7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene corporal

Os produtos cosméticos são produtos para aplicação em diversas superfícies corporais (pele, sistema piloso e capilar, lábios, entre outros) especialmente para limpar, proteger, perfumar ou modificar o aspecto. Actualmente esta é uma das áreas de maior expansão pois cada vez mais as pessoas estão preocupadas com a sua aparência e querem cuidar-se da melhor forma. Com o vasto mercado existente e com toda a publicidade diária com que as pessoas são confrontadas, estas acabam por não saber qual o melhor tipo de produtos para si, daí a importância do farmacêutico no aconselhamento do melhor tipo de produtos para cada pessoa e para cada situação. Mas também é preciso ter em atenção que estes produtos podem ser utilizados por iniciativa do utente ou por prescrição médica [24].

O farmacêutico a fim de proporcionar o melhor aconselhamento ao utente tem de distinguir os casos mais graves que necessitam de acompanhamento médico dos que necessitam de tratamentos mais simples. Além disso, deverá ter em conta vários factores como o tipo de problema, a sua causa provável, o tipo de pele da pessoa, entre outros. Após a selecção do melhor produto é sempre importante ceder ao utente todas as informações necessárias para a sua correcta utilização e alertar para possíveis problemas que possam ocorrer.

Para o tratamento das mais variadas situações a Farmácia Pereira Martins dispõe de uma gama alargada de marcas (incluindo a La Roche-Posay®, Avène®, Uriage®, Vichy®, Barral® Mustela®, entre outras) para os mais variados produtos, desde solares, capilares, a tratamento do rosto ou cuidados específicos para bebés.

7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos de alimentação especial têm uma composição processo de fabrico específicos, e são utilizados para satisfazer algumas necessidades nutricionais especiais devido a algumas patologias como é o caso da doença celíaca. Alguns destes produtos são comparticipados a 100 % pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) mas apenas quando prescritos nos hospitais protocolados [2, 25].

7.3. Produtos dietéticos infantis

Nesta gama de produtos estão inseridos todos os leites, papas e bócios de comida infantil. Embora o leite materno seja o alimento mais aconselhado desde o nascimento caso tal não seja possível hoje em dia existe uma gama de leites muito vasta tendo em atenção as necessidades do lactente consoante a sua idade. Assim, estes estão divididos consoante os meses de vida em: leites para lactentes (dos 0 aos 6 meses), leites de transição (dos 6 aos 12 meses) e os leites de crescimento (a partir dos 12 meses). Existem também diferentes leites com composições distintas como leites sem lactose, leites anti-regurgitação e

hipoalergénicos, entre outros. Assim como os leites também as papas e boiões estão divididos por idade consoante as necessidades das crianças. As papas além das idades também estão divididas em lácteas e não lácteas e com o aumento da idade vão contendo novos alimentos como diferentes frutas e cereais.

7.4. Suplementos alimentares e produtos fitoterapêuticos

Actualmente verifica-se um aumento da procura de suplementos alimentares e produtos fitoterapêuticos para as mais diversas situações, entre elas para o emagrecimento, o cansaço físico e psíquico, os problemas gastrointestinais, a debilitação óssea e de articulações e as perturbações do sono, entre outras. Para todas estas situações existe uma vasta gama de produtos que a comunidade conhece cada vez melhor devido à grande publicidade a que tem sido sujeita. Tendo isto em conta o farmacêutico exerce um papel muito importante no aconselhamento destes produtos através do aconselhamento de qual o produto mais indicado para cada situação, alertando para possíveis interações e tendo sempre em conta o historial farmacoterapêutico do utente e desmistificando noções incorrectas, como acontece por exemplo no caso da fitoterapia, na qual muitos utentes consideram que o que é natural não faz mal podendo originar diversos problemas, que podem incluir casos de sobredosagem ou de ocorrência de interações.

7.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário

A maioria dos medicamentos e produtos de uso veterinário dispensados na Farmácia Pereira Martins destinam-se maioritariamente a animais de companhia, nomeadamente cães e gatos. A maioria das dispensas destes produtos são desparasitantes internos e externos, pílulas anticoncepcionais, coleiras antiparasitárias e antibióticos de uso humano prescritos pelo veterinário. Mas é sempre preciso ter em atenção durante a dispensa a que animal se destina e as suas características (idade, estatura, peso, entre outros).

7.6. Dispositivos médicos

A gama de dispositivos médicos existentes é grande e bastante diversificada podendo ser utilizada no diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças; nas alterações de processos fisiológicos; ou mesmo no controlo concepcional. Estes dispositivos encontram-se divididos em quatro classes de acordo com o risco associado à sua utilização: classe I - baixo risco; classe IIa e IIb - médio risco; classe III - alto risco [26, 27].

Na Farmácia Pereira Martins encontram-se vários dispositivos médicos pertencentes a diferentes classes, como por exemplo material de penso, seringas, meias de compressão,

escovas de dentes, termómetros, medidores de tensão arterial, preservativos e testes de gravidez, entre outros [27].

Durante o estágio tive oportunidade de dispensar alguns dispositivos médicos: pensos rápidos, seringas, escovas de dentes e meias de compressão.

8. Manipulados

Com o grande crescimento e desenvolvimento da indústria farmacêutica nestes últimos anos o volume de prescrição de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir. Actualmente estes medicamentos são utilizados para casos mais restritos com necessidades especiais, no caso de ajustes da dose em pediatria, de medicamentos para aplicação cutânea ou de medicamentos para doentes com as vias de administração ou de farmacocinética modificada [28].

Um medicamento manipulado é um medicamento preparado e dispensado na farmácia sob responsabilidade do farmacêutico. Este medicamento pode ser preparado segundo as indicações constantes na FP ou FGP (preparado oficial) ou segundo as indicações constantes na receita médica (fórmula magistral) [28].

Os medicamentos manipulados têm que ser prescritos numa receita médica à parte, sendo que os medicamentos manipulados participados estão presentes no anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro [29].

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, a Farmácia Pereira Martins possui todas as condições relativamente ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, controlo de qualidade e rotulagem para a preparação de medicamentos manipulados. E o laboratório possui todas as condições de iluminação, ventilação, temperatura e humidade adequadas à preparação destes medicamentos [2, 30, 31].

Todas as matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados têm que cumprir as exigências da farmacopeia, por isso a recepção destas é sempre acompanhada pelo respectivo boletim de análise. Durante a recepção das matérias-primas é importante verificar o boletim de análise e a integridade da embalagem e do rótulo, sendo o boletim de análise depois arquivado e criada uma ficha de registo dos movimentos da matéria-prima [2, 30].

Após a verificação de que está tudo correcto com o medicamento (dosagem, interações farmacológicas com outra medicação), e antes de começar a preparar o medicamento, é preciso verificar se estão presentes todas as condições necessárias: área de manipulação limpa, todas as matérias-primas necessárias e material de embalagem estão disponíveis e em óptimas condições bem como confirmar que toda a documentação necessária para a preparação está disponível e acessível [2, 30].

Sempre que é efectuado um manipulado é preenchida uma ficha de preparação que fica arquivada na farmácia durante pelo menos três anos. Nesta ficha de preparação constam

vários dados como a denominação do medicamento, número do lote (permitindo a rastreabilidade do medicamento), matérias-primas (com as respectivas quantidades, lote, fornecedor), procedimentos de preparação, resultado dos ensaios de controlo da qualidade, condições de armazenamento, data de validade, data de preparação, rubrica de quem preparou e do supervisor, à qual é anexada uma cópia da receita médica. Depois de preparado o manipulado são efectuados todos os ensaios de controlo da qualidade e os resultados são registados na ficha de preparação [30]. No final de correctamente preparado e acondicionado o medicamento é rotulado. O rótulo fornece muitas informações importantes ao utente, no qual deverá constar: o nome do utente, a fórmula do medicamento, o lote atribuído pela farmácia, o prazo de validade, a via de administração, a posologia, as condições de conservação, as instruções de utilização (se aplicável) e a identificação da farmácia e do director técnico [2, 30].

Por fim é calculado o PVP do medicamento através de uma fórmula de acordo com a Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, que tem em conta o valor dos honorários, das matérias-primas e do material de embalagem. O PVP é obtido através do somatório dos valores anteriores multiplicado por 1,3 e acrescido do valor do IVA à taxa em vigor [32].

Além da preparação de medicamentos manipulados na farmácia também se preparam preparações extemporâneas. Estas preparações são medicamentos que devido à sua instabilidade e curto prazo de validade têm que ser preparados pouco tempo antes de começar o tratamento. Exemplo deste tipo de preparações são as suspensões orais de antibiótico às quais é necessário acrescentar água destilada para dissolver o pó. Durante a reconstituição há alguns aspectos a ter em conta como por exemplo antes de adicionar a água soltar o pó das paredes do frasco, e adicionar a água pouco-a-pouco e não toda de uma vez para facilitar a dissolução do pó na água. Além disso, é necessário alertar o utente para alguns factores que são alterados após a reconstituição, como as condições de conservação, o prazo de validade ou quais os cuidados a ter aquando da sua administração (por exemplo, no caso das suspensões agitar antes de usar).

Durante o estágio tive a oportunidade de preparar algumas preparações extemporâneas, todas suspensões orais de antibióticos, e também preparei um manipulado, uma pomada de ácido salicílico, e preenchi todos os documentos necessários para a manipulação deste medicamento.

9. Medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Um ponto bastante importante da actividade farmacêutica é a medição dos parâmetros bioquímicos e o aconselhamento direccionado para o utente segundo os resultados obtidos. Este aconselhamento pode passar por simples medidas não farmacológicas mas que podem

fazer toda a diferença, incentivar a adesão à terapêutica ou servir de alerta para que o doente consulte um médico.

Na Farmácia Pereira Martins são efectuadas as medições da PA, do colesterol total, dos triglicéridos e da glicémia capilar. As medições são efectuadas no gabinete de atendimento personalizado onde se garante a total privacidade dos doentes. É neste gabinete que se encontra todo o material necessário para estas medições assim como todos os aparelhos para o efeito, devidamente calibrados e validados.

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de efectuar a medição da PA e de assistir à medição da glicémia capilar.

9.1. Medição da pressão arterial (PA)

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença crónica caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial sistólica e/ou da pressão arterial diastólica. Consoante os valores é classificada em três graus conforme presente na tabela X. A HTA constitui o maior factor de risco presente na população portuguesa precipitando a ocorrência de doenças cardiovasculares (como as doenças cerebrovasculares e a doença isquémica cardíaca, entre outras) que são a principal causa de morte em Portugal [33].

A HTA trata-se de um doença crónica que deve ser acompanhada e vigiada através de medições regulares da PA. O farmacêutico é um profissional de saúde que está muito próximo dos utentes e, como tal, tem um lugar privilegiado no acompanhamento e aconselhamento do utente. O farmacêutico além de incentivar a adesão à terapêutica também fornece informação relativamente a medidas não farmacológicas bastante importantes no controlo da PA, e incentiva a medição/controlo regular da PA e alertar caso haja alguma anomalia detectada nas medições [33].

A medição da PA é efectuada utilizando um esfigmomanómetro digital de braço. Mas, antes de começar a medição da PA é preciso ter em atenção alguns aspectos como a medição ser efectuada após o utente ter estado sentado durante cerca de 5 minutos, sendo também importante que não tenha fumado ou ingerido bebidas estimulantes, como café, na última hora. Neste intervalo de tempo de 5 minutos aproximadamente, o utente deverá ser inquirido sobre se costuma ter os valores alterados, se é hipertenso ou se toma algum tipo de medicação. Durante a medição é importante que o utente esteja confortavelmente sentado e que não fale. Após a medição, os valores são registados, explicados ao utente e consoante os valores obtidos o farmacêutico aconselha o utente [33].

Tabela X. Valores de referência para a pressão arterial [33].

Categoria	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-Alta	130-139	85-89
HTA Grau I	140-159	90-99
HTA Grau II	160-179	100-109
HTA Grau III	≥180	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	<90

9.2. Medição do colesterol total e dos triglicéridos

A elevação dos valores do colesterol total e dos triglicéridos fazem parte dos principais factores de risco das doenças coronárias. No controlo dos níveis do colesterol total (< 190 mg/dL), ou dos triglicéridos (< 150 mg/dL) pode ser aplicada uma terapêutica farmacológica, mas é sempre importante a implementação de mudanças do estilo de vida como uma alimentação mais saudável, uma prática regular de exercício físico, uma restrição do consumo de álcool e de sal ou a cessação tabágica [34].

Quando é solicitada qualquer uma destas medições primeiro é preciso perguntar ao utente se está em jejum no mínimo há 12 horas. A determinação de ambos os parâmetros é efectuada com o mesmo aparelho mas com tiras-teste diferentes, mas antes de se efectuar a picada do dedo e leitura é importante primeiro fazer-se a desinfecção do dedo com álcool. Depois regista-se o valor e aconselha-se o utente consoante os resultados obtidos e outras patologias presentes ou medicação efectuada, sendo sempre importante salientar a importância das medidas não farmacológicas referidas anteriormente.

9.3. Medição da glicémia capilar

A medição da glicémia capilar está mais associada à detecção e controlo da diabetes *mellitus*. A diabetes é uma doença crónica e uma das principais causas de morbilidade [35]. Como tal, necessita de acompanhamento e vigilância próxima através de medições regulares dos níveis de glucose no sangue. Deve ter-se também em conta todas as complicações que podem surgir da diabetes como doenças cardiovasculares, nefropatias, neuropatias, amputações ou retinopatias, complicações estas que grande parte da população não associa à diabetes. Para a medição da glicémia capilar procede-se da mesma maneira que para a medição do colesterol total. Após a medição os valores são registados e avaliados segundo os valores constantes na tabela XI. Para a avaliação dos resultados e correcto aconselhamento é necessário saber se o utente está em jejum ou não (medição pré ou pós-prandial) e se já tem o diagnóstico de *diabetes mellitus* [35, 36].

Tabela XI. Valores de referência para a glicémia capilar [34].

	Glicémia Pré-prandial (mg/dl)	Glicémia Pós-prandial (mg/dl)
Normal	70-109	<140
Elevado	≥126	≥140

Quanto à medição da glicémia capilar além das determinações efectuadas na farmácia os utentes também recorrem ao farmacêutico para tirar dúvidas quanto aos aparelhos pessoais que utilizam para as suas medições diárias.

10. Processamento do receituário e facturação

A fim de ser restituída pelo dinheiro das participações das receitas a farmácia tem que enviá-las às várias entidades responsáveis pelas participações no final de cada mês.

Assim, no final do mês, as receitas são conferidas e organizadas em lotes de 30 como referido anteriormente. Para cada lote é impresso um verbete de identificação do lote que possui o nome e código da farmácia, o mês e o ano da factura, o tipo e número sequencial do lote, o PVP total do lote, o montante total pago pelos utentes, o montante total pago pela entidade que participa os medicamentos e a informação de cada receita do lote (número sequencial da receita, PVP total da receita, montante total pago pelo utente e montante total pago pela entidade que participa os medicamentos). A informação das receitas constante no verbete de identificação do lote é sempre comparada com a informação constante em cada receita para verificar se está tudo correcto e depois é conferido, carimbado e anexado às receitas. Durante o estágio tive oportunidade de efectuar esta tarefa de verificação dos verbetes de identificação do lote várias vezes [35, 38].

Após o fecho dos lotes é impressa a relação de resumo de lotes que possui o nome e código da farmácia, o mês e ano da factura e a informações de cada lote. Por último, é impressa a factura mensal onde consta o valor total que cada organismo de participação tem que restituir à farmácia [37, 38].

Todas as receitas e respectiva documentação têm que ser enviadas até ao dia 10 do mês seguinte, sendo que, as receitas participadas pelo SNS são enviadas à Administração Central do Sistema de Saúde e as receitas participadas pelos restantes organismos são enviadas à Associação Nacional de Farmácias que posteriormente faz a distribuição pelos diferentes organismos de participação [37].

Sempre que detectado algum erro aquando da conferência das receitas, as mesmas são devolvidas à farmácia juntamente com um documento que explica o motivo pelo qual a receita não foi aceite, excepto no caso das receitas participadas pelo SNS cuja

comparticipação seja inferior 50 cêntimos. Sempre que possível estas receitas devolvidas são corrigidas e são novamente enviadas juntamente com as receitas do mês seguinte [37, 38].

11. Conclusão

O estágio curricular constitui uma parte fundamental da formação de qualquer farmacêutico não só porque permite aplicar os conhecimentos assimilados ao longo de todo o curso, mas também porque devido ao contacto com as pessoas temos a noção da importância do trabalho que desempenhamos todos os dias.

O estágio foi um período de aprendizagem constante desde o primeiro ao último dia. A aprendizagem de novos conceitos sobre medicamentos e produtos de saúde e a revisão de outros anteriormente aprendidos, ou a aprendizagem de toda a organização, gestão e logística envolvida na farmácia foram sem dúvida bastante enriquecedoras. Muito importante foi também a aprendizagem da forma como abordar correctamente os utentes e a melhor forma de aconselhar e esclarecer todas as suas dúvidas. No meu caso pessoal, devido às minhas dúvidas e inseguranças em termos de comunicação e relações interpessoais, o contacto com os utentes foi o maior desafio que senti, mas que foi facilmente ultrapassado com o apoio de toda a equipa da Farmácia Pereira Martins, os quais sempre me ajudaram e esclareceram todas as dúvidas, de forma a que eu fosse ganhando experiência e confiança no contacto com as pessoas. No entanto, considero que são estas dúvidas que vão surgindo no dia-a-dia em farmácia que motivam e incentivam a procura de mais conhecimento e fazem de nós profissionais mais completos.

12. Referências

1 - Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909 (acedido a 19 de Dezembro de 2014)

2 - Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª Edição. 2009.

3 - Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

4 - Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto. Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 307/2007, d 31 de Agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

- 5** - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ceic.pt/porta1/page/porta1/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf (acedido a 29 de Dezembro de 2014)
- 6** - Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do medicamento. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 7** - Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto. Estabelece o regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 8** - VALORMED. Quem somos. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5> (acedido a 29 de Dezembro de 2014)
- 9** - VALORMED. Processo. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18> (acedido a 29 de Dezembro de 2014)
- 10** - Despacho n.º 15700/2012, de 30 de Novembro. Aprova os modelos de receita médica, no âmbito da regulamentação da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 11** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_dispensa.pdf (acedido a 30 de Dezembro de 2014)
- 12** - Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 13** - Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 14** - Lei n.º 22/2014, de 28 de Abril. Vigésima alteração ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, que aprova o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, aditando a substância 5 (2-aminopropil)indole à tabela anexa II-A e a substância 4 metilamfetamina à tabela anexa II-B. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 15** - Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. Aprova o regime geral das participações do Estado no preço dos medicamentos, altera as regras a que obedece a avaliação prévia de medicamentos para aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, procedendo à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, e modifica o regime de formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica participados, procedendo à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de Março. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

16 - Decreto-Lei n.º 19/2014, de 5 de Fevereiro. Procede à quarta alteração ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, que aprova o regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, e à terceira alteração ao Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro, que aprova o regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica participado. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

17 - Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro. Diário da República, 1.ª série, n.º 182, 17 de Setembro de 2010.

18 - Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro. Adota medidas mais justas no acesso aos medicamentos, combate à fraude e ao abuso na comparticipação de medicamentos e de racionalização da política do medicamento no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e altera os Decretos-Leis n.º 176/2006, de 30 de Agosto, 242-B/2006, de 29 de Dezembro, 65/2007, de 14 de Março, e 48-A/2010, de 13 de Maio. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

19 - Despacho n.º 8637/2002, de 20 de Março. Cria o Grupo de Consenso sobre Automedicação e aprova a lista de indicações passíveis de automedicação. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

20 - Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

21 - Lista de medicamentos não sujeitos a receita médica. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/LOCAIS_DE_VENDA_MNSRM/LISTA_DE_MNSRM (acedido a 12 de Janeiro de 2015)

22 - Deliberação n.º 24/CD/2014, de 26 de Fevereiro. Regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia. INFARMED.

23 - Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de Junho. Altera o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, no sentido de permitir que os medicamentos não sujeitos a receita médica possam ser vendidos fora das farmácias. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

24 - Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Directivas n.º 2007/53/CE, da Comissão, de 29 de Agosto, 2007/54/CE, da Comissão, de 29 de Agosto, 2007/67/CE, da Comissão, de 22 de Novembro, 2008/14/CE, da Comissão, de 15 de Fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão, de 3 de Abril, que alteram a Directiva n.º 76/768/CEE, do Conselho, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

25 - Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho. Diário da República, 1ª série, n.º 118, 21 de Junho de 2010.

26 - INFARMED. Perguntas gerais de dispositivos médicos. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/DM/#P10
(acedido a 8 de Janeiro de 2015)

27 - Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respectivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

28 - Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

29 - Despacho n.º 18694/2010, de 18 de Novembro. Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

29 - Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

31 - Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

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

33 - Norma da Direcção-Geral de Saúde n.º 020/2011, de 28/09/2011. Hipertensão arterial: definição e classificação. Actualizada a 19/03/2013.

34 - Norma da Direcção-Geral de Saúde n.º 019/2011, de 28/09/2011. Abordagem terapêutica das dislipidemias. Actualizada a 11/07/2013.

35 - Circular Normativa da Direcção-Geral de Saúde n.º 23/DSCS/DPCD, de 14/11/2007. Programa nacional de prevenção e controlo da diabetes.

36 - Norma da Direcção-Geral de Saúde n.º 002/2011, de 14/01/2011. Diagnóstico e Classificação da diabetes *mellitus*.

37 - Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS. Novembro de 2014.

38 - Portaria n.º 193/2011, de 13 de Maio. Regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público dos medicamentos dispensados a

beneficiários do Serviço Nacional de Saúde que não estejam abrangidos por nenhum subsistema ou que beneficiem de comparticipação em regime de complementaridade.
INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os serviços farmacêuticos (SF) são serviços que possuem autonomia técnica e científica, e constituem uma estrutura muito importante na dispensa dos cuidados de saúde a nível hospitalar. Os SF garantem toda a terapêutica do hospital, assim como a respectiva qualidade, eficácia e segurança. O farmacêutico hospitalar é responsável por um grande leque de funções, entre elas: a selecção, a aquisição, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e produtos farmacêuticos; a preparação de medicamentos, a nutrição parentérica; a cedência de medicação em regime de ambulatório; o fornecimento de informação sobre medicamentos; a farmacocinética; a farmácia clínica; a farmacovigilância; e a participação em ensaios clínicos, entre outros [1, 2, 3].

O presente relatório descreve toda a experiência e conhecimentos adquiridos ao longo dos dois meses de estágio curricular em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), durante o período de 1 de Setembro de 2014 a 24 de Outubro de 2014. Durante o estágio tive a oportunidade de efectuar muitas actividades nas mais diversas áreas de actuação do farmacêutico, contribuindo muito para os meus conhecimentos e formação profissional e pessoal.

2. Gestão dos serviços farmacêuticos

Uma boa gestão é fundamental para um bom funcionamento dos SF, permitindo a dispensa da medicação correcta em condições óptimas de conservação. Uma boa gestão baseia-se na rentabilização dos recursos disponíveis, minimizando custos e desperdícios, tendo sempre em conta as necessidades do hospital por forma a evitar rupturas ou grandes excedentes de *stock*. Para facilitar o processo recorre-se ao sistema informático, mais especificamente à aplicação sistema de gestão integrado do circuito do medicamento (SGICM).

2.1. Selecção e aquisição

Actualmente a grande diversidade do mercado dos produtos farmacêuticos torna a tarefa de selecção dos medicamentos essencial para uma boa gestão da farmácia hospitalar, tendo sempre em conta as necessidades do hospital e as verbas disponíveis.

A selecção dos medicamentos é feita com base no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e nas necessidades do hospital. Esta selecção fica a cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) que elabora um guia terapêutico do CHCB onde constam todos os medicamentos e produtos farmacêuticos disponíveis no hospital. Caso algum médico necessite de algum medicamento que não conste neste guia, o mesmo tem de ser solicitado à CFT através do preenchimento de um impresso pré-estabelecido, onde deverá ser devidamente justificada a escolha do fármaco. Depois a CFT analisa o pedido e emite um parecer que é comunicado ao médico que fez a sua requisição. Caso a introdução do fármaco seja aprovada é actualizado o guia terapêutico e é também avisado o director da divisão de aprovisionamento [1, 4, 5].

O processo de aquisição é efectuado pelo farmacêutico afecto a este sector conjuntamente com o serviço de aprovisionamento (SA). O estudo dos produtos a adquirir e das respectivas quantidades tem por base os consumos, o nível do *stock*, a classificação ABC, as condicionantes dos fornecedores, o tipo de aquisição e as instruções do conselho administrativo. Após o farmacêutico avaliar todos estes factores e definir o pedido da encomenda, o mesmo é enviado ao SA que emite a nota de encomenda e a envia ao conselho de administração para ser assinada, sendo posteriormente enviada ao fornecedor. No caso de encomendas de estupefacientes, psicotrópicos ou benzodiazepinas a encomenda é acompanhada pelo anexo VII devidamente preenchido [1, 5].

Para a aquisição de medicamentos que não possuam AIM em Portugal é necessário requerer uma Autorização de Utilização Especial (AUE). O pedido de AUE é realizado através do preenchimento de um impresso por parte do director do serviço ao qual o medicamento se destina, sendo depois enviado e analisado pela CFT que emite o seu parecer. Posteriormente é preenchido e enviado o requerimento de pedido de AUE ao INFARMED [5, 6].

2.2. Recepção e conferência de encomendas

Após a recepção pelo serviço de logística hospitalar (LH), a conferência das encomendas é efectuada por um técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT) em conjunto com um representante da LH e com o auxílio de um assistente operacional (AO). Com excepção dos produtos termolábeis que são imediatamente colocados nas câmaras frigoríficas, é na sala de recepção de encomendas que se encontram todos os produtos antes de serem conferidos. Esta sala possui uma área considerável (possibilitando a recepção de encomendas de grande volume), fácil acesso ao armazém geral e acesso para o exterior [1, 5, 7].

Durante a conferência das encomendas são comparadas as quantidades, o lote e a validade contidas nos produtos com os dados constantes na guia de recepção, sendo também tida em conta a integridade dos produtos. O TDT assina o original e a cópia da guia de recepção, ficando o original na posse dos SA dos SF e a cópia na posse da LH. Se houver alguma inconformidade na nota de encomenda faz-se uma reclamação ao fornecedor para que o erro possa ser corrigido. No caso dos hemoderivados estes têm que vir acompanhados por um boletim de análise e por um certificado de libertação emitido pelo INFARMED e as matérias-primas têm que estar acompanhadas por um certificado de análise. Na eventualidade destes produtos não se fizerem acompanhar por esta documentação, ficam na sala de quarentena até que o fornecedor os disponibilize. A documentação é arquivada conjuntamente com a factura.

De seguida os produtos recebidos são encaminhados para o armazém central onde são armazenadas.

Quanto ao controlo de qualidade desta área, este feito através da monitorização do número de não conformidades detectadas aquando da recepção das encomendas [5].

Durante o estágio curricular participei por diversas vezes na conferência das encomendas e posterior armazenamento no armazém central.

2.3. Armazenamento

A fim de garantir a qualidade de todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, o armazém deve possuir condições adequadas de temperatura, humidade, iluminação, ventilação, espaço e segurança [1]. Relativamente à área do armazenamento foram definidos os seguintes indicadores de qualidade: diminuir o número de regularizações do *stock*, monitorizar a quantidade de produtos cuja validade acaba em quatro meses e diminuir a taxa de abate de medicamentos [5].

2.3.1. Organização

No CHCB os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos encontram-se maioritariamente armazenados no armazém central. Neste armazém a temperatura e humidade são controladas e os produtos encontram-se protegidos da luz solar directa. Articulado com o armazém central existem outros armazéns de menor dimensão, incluindo o armazém da dose unitária, da farmacotecnia, do ambulatório, os *PyxisTM* (que se encontram distribuídos por vários serviços), o armazém de quarentena e o da farmácia satélite do Hospital do Fundão. Durante o meu estágio no CHCB tive a oportunidade de fazer o armazenamento de produtos no armazém geral [1].

No armazém central os produtos encontram-se em prateleiras organizados por ordem alfabética da sua DCI e segundo o princípio do FEFO. No entanto, caso tenham prazos de validade iguais aplica-se o princípio de “*first-in, first-out*”. Para evitar erros e para facilitar a

organização das prateleiras no local de armazenamento de cada produto encontra-se a respectiva etiqueta que contém a sua DCI, forma farmacêutica, dosagem e código de barras. Dentro destas prateleiras os produtos encontram-se subdivididos em várias categorias (geral, anestésicos, material de penso, antibióticos, colírios, ambulatório, contraceptivos, estomatologia, leites, tuberculostáticos, hemoderivados). Existem ainda outras estantes nas quais são armazenados os produtos de alimentação entérica e parentérica, os produtos em excesso que não têm lugar nas outras prateleiras e, uma estante isolada para o armazenamento de citotóxicos, tendo esta de estar bem sinalizada como contendo produtos citotóxicos, e contendo um rebordo elevado para evitar derrames e um estojo de emergência em local bem visível. Os MEPs são armazenados num armário isolado e fechado. O mesmo acontece para os medicamentos dos ensaios clínicos. Na parte superior da bancada existem gavetas que possuem medicamentos com elevada rotatividade de *stock* para agilizarem a sua obtenção. Existem ainda outras salas de armazenamento que pertencem ao armazém central: a sala dos desinfectantes, dos inflamáveis, duas salas para os injectáveis de grande volume e duas câmaras frigoríficas para o armazenamento dos produtos termolábeis. Além das salas de armazenamento dos diferentes produtos anteriormente descritas, é da competência dos SF a gestão dos gases medicinais embora estejam armazenados fora dos SF por questões de segurança e espaço. Durante a recepção dos gases medicinais é necessário verificar se os cilindros estão correctamente identificados, se os cilindros e as válvulas estão limpos e se possuem uma cópia do certificado de análise. O farmacêutico é responsável pela validação das prescrições de gases medicinais, imputação dos custos ao serviço bem como pelo controlo de qualidade periódico da sua distribuição [1, 5].

Algumas destas salas têm especificações próprias consoante o tipo de produtos armazenados. As salas de armazenamento dos injectáveis de grande volume têm portas largas para facilitar o armazenamento de produtos de elevado volume. As câmaras frigoríficas contêm um sistema de controlo e registo das temperaturas. A sala de armazenamento dos produtos inflamáveis é uma sala individualizada, com uma porta corta-fogo, paredes interiores resistentes ao fogo, chão impermeável, inclinado e drenado para um reservatório separado do esgoto. Esta sala deve estar devidamente assinalada, conter detectores de fumo, sistema de ventilação, instalação eléctrica antideflagrante e chuveiros no tecto que são automaticamente accionados [1].

Por vezes podem ocorrer situações de troca de produtos ou dosagens, de falta de atenção a certos produtos ou de armazenamento em condições desadequadas. Para evitar este tipo de erros foi criado um conjunto de sinaléticas para alertar os profissionais que manuseiam certos produtos. Os produtos que necessitam desta sinalética e a sinalética indicada para cada um está presente numa tabela que é actualizada anualmente. Esta sinalética é composta por exemplo por um sinal de semáforo para alertar para as várias dosagens de uma mesma substância (a cor verde é a dosagem mais baixa, a cor amarela a dosagem intermédia e a cor vermelha a dosagem mais elevada), ou por um sinal de STOP caso se tratem de produtos com embalagens idênticas. No caso de produtos potencialmente perigosos é utilizado um sinal de

perigo. No caso dos medicamentos cuja ortografia ou fonética sejam semelhantes (Look-Alike and Sound-Alike) a parte da designação dos produtos que os distingue encontra-se em letra maiúscula e sublinhada. Este conjunto de sinalética é aplicado no armazém geral assim como nos vários *stocks* dos serviços e nos carros de *stocks* nivelados. Quando, uma vez por ano, esta tabela é actualizada cabe aos TDT actualizar a sinalética em todos os locais. Se eventualmente durante as visitas dos TDT aos serviços houver a necessidade de substituir estas etiquetas, por estarem danificadas, esta substituição é documentada numa tabela indicando o que se substituiu e a razão da substituição.

2.3.2. Controlo dos prazos de validade

Todos os meses, a fim de se fazer um controlo dos prazos de validade dos produtos existentes nos armazéns, os TDT retiram do sistema informático uma listagem dos produtos cuja validade termina num período de quatro meses. A partir desta listagem verificam se estes estão presentes no *stock* dos armazéns. Se efectivamente ainda estiverem presentes nos armazéns colocam uma etiqueta que diz “Validade Reduzida” para alertar que a validade está quase a terminar. Para além disso, elaboram uma tabela na qual constam os produtos cuja validade está a terminar e as respectivas quantidades. Esta tabela é enviada ao farmacêutico responsável pelo sector das aquisições que verifica se existe a possibilidade destes produtos serem consumidos antes de expirar a sua validade. Na eventualidade de não ser possível, o farmacêutico contacta os fornecedores a fim de chegarem a um acordo, como por exemplo a troca por outros produtos ou a concretização de uma nota de crédito, para assim tentar minimizar as perdas para a farmácia.

No decorrer do meu estágio realizei a verificação dos prazos de validade que terminavam no final do mês de Janeiro de 2015 [5].

2.3.3. Controlo do *stock*

Uma parte bastante importante para que se efectue uma boa gestão do *stock* da farmácia e dos seus recursos, é ter sempre presente o que de facto existe na farmácia. Deste modo são efectuadas semanalmente contagens do *stock* e são confrontadas com o *stock* existente no sistema informático. Estas contagens ficam a cargo dos TDT, contagens estas nas quais colaborei durante o meu estágio. Este controlo é feito ao longo de toda a semana sendo que à segunda-feira se efectua o controlo do *stock* dos produtos de nutrição (por exemplo suplementos alimentares) e dos produtos termolábeis, de terça a quinta-feira faz-se a contagem dos produtos incluídos na classificação ABC, e na sexta-feira são efectuadas as contagens dos produtos de outros grupos, como por exemplo o material de penso, colírios, pomadas e cremes, desinfectantes, inflamáveis.

2.3.4. Rotulagem

Para além da reembalagem efectuada utilizando o *Fast Dispensing System* (FDS) para a distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), alguns dos medicamentos são apenas rotulados mantendo-se a sua embalagem original. Isto deve-se ao facto de alguns medicamentos, em que não é necessário efectuar qualquer modificação na forma farmacêutica inicial ou que não estão calibrados no FDS, não possuírem um rótulo individualizado para cada forma farmacêutica. Este rótulo individual deve conter o nome genérico, a dose, o lote e o prazo de validade. Estes dados são impressos em etiquetas que depois são colocadas por detrás de cada forma farmacêutica. Esta tarefa faz parte das competências dos AO, sendo que a impressão das etiquetas fica a cargo dos TDT. Durante o meu estágio curricular auxiliei na execução dos rótulos e também procedi à rotulagem de medicamentos. Aquando da elaboração das etiquetas os TDT têm que fazer o registo do que é rotulado, indicando o nome do medicamento, a sua substância activa, a quantidade, a forma farmacêutica, a validade, o lote, o laboratório e o rótulo que foi impresso. Para além disso, o profissional que efectua a rotulagem tem que indicar as suas iniciais, a data em que foram feitos os rótulos, a quantidade de rótulos necessária e a quantidade impressa. Após a rotulagem e antes de serem devidamente arrumados os medicamentos têm que ser conferidos por um TDT. Este tem que colocar as suas iniciais e indicar a data em que conferiu e quais os medicamentos conferidos, sendo que apenas após esta etapa é que os medicamentos podem ser arrumados e dispensados [1, 5].

3. Distribuição

3.1. Distribuição tradicional ou clássica

Nos vários serviços do CHCB está disponível um *stock* de produtos que é previamente estabelecido pelo director de serviço ou pelo enfermeiro chefe de cada serviço em conjunto com um farmacêutico. As requisições de reposição do *stock* são efectuadas informaticamente pelo enfermeiro responsável através do sistema electrónico do hospital. No entanto, em alguns serviços, como por exemplo na pneumologia, esta tarefa está a cargo do TDT afecto ao armazém geral, que através de um assistente pessoal digital (PDA) regista as existências e depois automaticamente é gerada uma guia de reposição. Esta reposição de *stocks* é realizada todos os dias mas existe uma distribuição semanal dos vários serviços. No armazém central, o TDT imprime as requisições de cada serviço e efectua, valida e assina os pedidos. Além disso, regista num impresso destinado a cada serviço a data e o número de requisições. Na eventualidade de se tratarem de produtos injectáveis de grande volume cabe ao AO efectuar a requisição que depois é validada e assinada pelo TDT. Existindo sempre uma dupla verificação de todas as requisições. A entrega dos pedidos fica a cargo do AO que coloca no

impresso onde foram registadas as requisições a data de entrega, assina e a pessoa que recebe os pedidos também assina este impresso. Este impresso depois deve retornar novamente ao armazém central [5].

Caso algum dos produtos seja termolábil coloca-se o produto numa prateleira específica dentro da câmara frigorífica, devidamente identificado com o serviço para o qual foi requisitado e coloca-se uma etiqueta consoante a necessidade de armazenamento no frigorífico ou apenas no frigorífico até à sua abertura. Coloca-se na folha de requisição que existem produtos de frio para que no momento da entrega o AO possa ir à câmara frigorífica buscá-los. Na eventualidade de não haver qualquer produto no armazém principal mas existir noutro, por exemplo no armazém da dose unitária, faz-se a transferência informática do produto de um armazém para o outro e envia-se para o serviço. Esta transferência é necessária para corrigir o *stock* de ambos os armazéns, para aquando da verificação do *stock* não existirem discrepâncias.

Durante o estágio efectuei diariamente os pedidos dos vários serviços e o respectivo registo dos impressos, inclusivamente dos produtos que se encontravam na câmara frigorífica. Tive ainda a oportunidade de me deslocar aos serviços fazer o pedido de reposição dos *stocks* através do PDA.

No caso de medicação que seja pedida com urgência é aplicado este sistema de distribuição, sendo uma pessoa do próprio serviço a deslocar-se à farmácia para ir buscar a requisição.

O controlo das validades dos produtos existentes nestes *stocks* é efectuado de três em três meses. Caso exista algum produto cuja validade já tenha expirado este é imediatamente recolhido. No caso de serem encontrados produtos cuja validade acabe nesse mesmo mês ou até à data da visita seguinte (três meses) é preenchida uma tabela na qual se indica a substância, o lote e a validade desses produtos. Esta tabela é entregue ao responsável do serviço para que no final do mês este possa proceder à retirada desta medicação.

3.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

Este tipo de distribuição analogamente à distribuição tradicional, anteriormente referida, consiste na reposição de *stock* previamente estabelecida tendo em conta as necessidades de cada serviço. A grande diferença encontra-se no facto de na distribuição clássica o *stock* se encontrar fixo nos vários serviços e, neste tipo de distribuição o mesmo se encontrar em carros, e aquando da sua reposição os carros vão para os SF. A reposição do *stock* é feita semanalmente, estando estabelecido um dia específico para cada carro, como mencionado acima. Estes carros possuem vários compartimentos e gavetas devidamente identificados com uma etiqueta na sua parte frontal com a DCI, a dosagem, a forma farmacêutica e o *stock* máximo de cada produto contido naquele compartimento. Além disso, junto de cada produto existe uma etiqueta com o respectivo código de barras para facilitar a reposição do *stock*. A verificação dos prazos de validade dos produtos destes carros é efectuada mensalmente pelos TDT [1, 7].

Esta distribuição está instituída apenas em alguns dos serviços: urgência obstétrica, neonatologia, cirurgia de ambulatório, viatura médica de emergência e reanimação (VMER), unidade de acidentes vasculares cerebrais (UAVC) e unidade de cuidados intensivos (UCI). À excepção dos dois últimos (UAVC e UCI) que possuem dois carros, os restantes serviços apenas têm um carro sendo este entregue nos SF por um profissional do respectivo serviço no dia de reposição, sendo esta feita o mais rapidamente possível para que o carro regresse o quanto antes ao serviço. Com o auxílio de um PDA, faz-se a leitura do código de barras do produto em falta e introduz-se a quantidade que, salvo ruptura de *stock*, atinge o *stock* máximo estabelecido. Este tipo de reposição, que realizei durante o meu estágio, é efectuada por um AO ou TDT e, no final, é novamente verificada por um TDT. No caso da UAVC e UCI, estes serviços contêm dois carros, um encontra-se no respectivo serviço e o outro nos SF. A sua reposição é efectuada no dia anterior à entrega e, no dia da entrega, um AO afecto aos SF leva o carro repostado e traz o outro carro para ser repostado, nunca ficando estes serviços sem carro.

Os indicadores de qualidade estabelecidos para este tipo de distribuição são a diminuição do número de reclamações deste tipo de distribuição e a monitorização das visitas dos TDT aos serviços clínicos de acordo com os procedimentos estabelecidos pelo CHCB [5].

3.3. Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*TM

O *Pyxis*TM é um sistema semiautomático de dispensa de medicamentos, sendo estabelecido um *stock* máximo e mínimo de cada medicamento. Quando é retirado qualquer medicamento é automaticamente comunicado à farmácia a saída do medicamento, mantendo sempre actualizado o *stock* do *Pyxis*TM. Quando atinge o *stock* mínimo de qualquer produto o sistema automaticamente gera um aviso para alertar a farmácia. Como para aceder à medicação cada pessoa tem que colocar as suas credenciais, este equipamento também permite fazer um controlo do que é gasto e por quem é gasto [5].

Este sistema de distribuição existe em vários serviços do hospital: urgência geral, urgência pediátrica, bloco operatório e unidade de cuidados agudos diferenciados (UCAD). A periodicidade com que estes vários serviços são reabastecidos é diferente, tendo em conta a necessidade de cada um. O *Pyxis*TM da urgência geral e da UCAD são reabastecidos três vezes por semana, o do bloco operatório duas vezes por semana e o da urgência pediátrica uma vez por semana. Durante o meu estágio curricular realizei o reabastecimento dos *Pyxis*TM várias vezes. Para se proceder ao seu reabastecimento é necessário indicar primeiramente o produto que se quer repor para, de seguida, ele abrir a respectiva gaveta e indicar o compartimento onde se encontra. Depois, é necessário confirmar se o *stock* do sistema está correcto e indicar a quantidade que vai ser colocada. Por fim indica-se a validade inferior que existe, sendo esta informação útil para o controlo das validades realizado mensalmente, pois o sistema emite automaticamente uma lista com os produtos que estão quase a expirar, permitindo fazer um controlo mais rigoroso dos prazos de validade.

3.4. Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

Este sistema de distribuição individualizado foi legalmente implementado em Portugal em 1992 quando a 28 de Janeiro foi publicado em Diário da República n.º 23 - 2ª série o despacho conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministério da Saúde e da Saúde [8]. Possui inúmeras vantagens como o aumento da segurança no circuito do medicamento, o conhecimento do perfil farmacoterapêutico de cada doente, a diminuição das interacções medicamentosas, a racionalização da terapêutica e consequentemente dos custos associados, e ainda, liberta alguns profissionais de saúde, nomeadamente enfermeiros, no que se refere a questões de gestão da medicação dos doentes. Apesar das inúmeras vantagens em relação a outros sistemas de distribuição, este sistema não é aplicável a todos os serviços clínicos, tais como bloco operatório ou urgência. Nestes casos deve aplicar-se o sistema de distribuição que melhor se adequa às características do serviço [1, 7].

A DIDDU caracteriza-se por uma distribuição diária e individualizada dos medicamentos para os doentes internados para um período de 24 h e sempre que possível por toma de medicação. Nem toda a medicação prescrita para os doentes do internamento é distribuída por este sistema. De facto, existem algumas situações em que é utilizado o sistema de distribuição tradicional, como no caso de injectáveis de grande volume, ou são aplicados circuitos especiais de distribuição, como no caso de medicamentos citotóxicos, hemoderivados ou estupefacientes [7].

Este sistema de distribuição é apenas feito mediante prescrição médica. No CHCB a maioria das prescrições são electrónicas e efectuadas através do SGICM, no entanto, nos casos da UAVC e da UCI o seu sistema informático não é compatível com o sistema informático dos SF e, por isso, é necessário efectuar a transcrição de todas as prescrições. Caso a prescrição seja feita manualmente, por exemplo na caso das excepções autorizadas pela Ordem dos Médicos, é necessário fazer a transcrição para o sistema informático, sendo que isto aumenta a probabilidade de ocorrência de erros e, por isso, sempre que possível, é preferível a prescrição electrónica. Existem ainda outras razões para a preferência da prescrição electrónica em detrimento da prescrição manual, entre elas: a prescrição electrónica possui todos os dados do doente (identificação, histórico de prescrições, medicação habitual, alergias) não constantes na prescrição em papel, alerta para interacções medicamentosas, indica o tempo de antibioterapia e permite uma fácil e rápida consulta do resumo das características do medicamento (RCM), FHNM e do prontuário terapêutico [5].

Uma etapa fundamental deste tipo de distribuição é a validação das prescrições médicas pelo farmacêutico. Nesta, o farmacêutico avalia se os medicamentos e respectivas doses e vias de administração são as adequadas, verifica possíveis situações de duplicação ou interacção de medicamentos, avalia a medicação que possa causar alergias bem como o cumprimento de esquemas terapêuticos aprovados no CHCB. Além disso, o farmacêutico é ainda responsável por avaliar se a justificação de determinados medicamentos, como antibióticos de última

linha, está devidamente bem preenchida, seleccionar quais os medicamentos distribuídos por dose unitária ou por distribuição tradicional e, no caso de perfusões, calcular o número de ampolas necessárias para efectuar a perfusão durante 24 h, tendo em conta a dose, tempo de perfusão e a estabilidade do fármaco, cálculos estes que tive a oportunidade de efectuar durante o meu estágio curricular. Em caso de surgimento de dúvidas durante esta validação, a mesma deve ser imediatamente reportada e esclarecida com o médico prescriptor [5, 7].

Após a validação, o farmacêutico emite o mapa de distribuição e de seguida envia-o para os sistemas semi-automáticos *KARDEX* e *FDS* e imprime uma cópia para os TDT, ficando a preparação da medicação a cargo dos TDT que dispõem da medicação presente no *FDS*, no *KARDEX*, sendo que a não contida nestes sistemas se encontra armazenada no armazém afecto à dose unitária, como é o caso da medicação de frigorífico. A utilização dos sistemas semi-automáticos permite uma redução dos erros e do tempo despendido, uma melhoria da qualidade do trabalho e uma racionalização dos *stocks* da medicação. Nestes, cada gaveta corresponde à medicação de um doente e as gavetas estão divididas em quatro compartimentos: o primeiro para a medicação da manhã, o segundo para a medicação da hora de almoço, o terceiro para a medicação da tarde e noite e o último corresponde à medicação a administrar em casos SOS. Em todos os serviços esta distribuição processa-se da forma descrita anteriormente à excepção da psiquiatria em que o último compartimento corresponde à medicação da noite e em casos SOS. Toda a medicação que não cabe nas gavetas é colocada numa caixa devidamente identificada com o serviço a que se destina e a identificação do doente a que se destina. Cada gaveta é identificada com uma etiqueta que possui o nome e número do processo do doente, o número da cama, o serviço e a data a que se destina a medicação. Caso existam nomes idênticos susceptíveis de serem trocados é colocada uma etiqueta “Nomes Idênticos” na etiqueta de identificação da gaveta para alertar os profissionais de saúde. Para além disso, cada cassette está identificada com o serviço a que pertence e todos os dias é colocada uma etiqueta com a data a que se refere a medicação [1, 5].

Na área do armazenamento da dose unitária o controlo da qualidade é efectuado através de dois indicadores de qualidade: um relativo ao correcto armazenamento da medicação, cujas não conformidades são registadas mensalmente pelos AO, e outro relacionado com o número de regularizações efectuadas no *stock* relativamente ao *stock* informático, sendo este realizado diariamente pelos TDT [5].

Depois de pronta toda a medicação, as cassetes e as caixas são encaminhadas para a sala de validação onde o farmacêutico confere toda a medicação, confrontando o conteúdo das gavetas e das caixas com os mapas terapêuticos. Além de conferir toda a medicação, o farmacêutico coloca etiquetas de “Dose Parcial” para alertar o profissional que vai administrar a medicação de que a dose daquele fármaco é superior à dose que deve ser administrada. Esta é uma medida que faz parte das medidas implementadas pelos SF para a gestão de risco do medicamento. No final, é tudo conferido e é registado o número de não conformidades por serviço, tratando-se este de um dos objectivos da qualidade. Durante o

estágio procedi várias vezes à conferência das cassetes, ao respectivo registo das não conformidades encontradas e à identificação das doses parciais.

A entrega das cassetes nos serviços é feita por um AO afecto aos SF, sendo esta realizada ao longo da tarde. O cumprimento dos horários de entrega constitui um indicador da qualidade que é controlado trimestralmente. Aquando da entrega da medicação do dia seguinte, o AO afecto aos SF traz as cassetes do dia anterior para que os TDT façam a revertência da medicação que não foi administrada e esta possa voltar a fazer parte do *stock* da farmácia [5].

Caso exista alguma alteração da prescrição (retirada ou introdução de medicação, altas ou entradas de doentes), inicialmente o farmacêutico valida a alteração e depois procede às alterações necessárias. No caso das cassetes ainda não terem ido para os serviços é logo alterada na respectiva gaveta, caso contrário até às 19 h procede-se como se se tratasse de uma requisição urgente. No que respeita à entrega da medicação nos serviços existe um indicador da qualidade para monitorizar se a medicação é entregue no horário pré-estabelecido.

No caso das requisições urgentes, cada serviço faz uma requisição da medicação em nome de cada doente que depois o farmacêutico prepara. A distribuição das requisições urgentes também está calendarizada, sendo um AO afecto aos SF que efectua esta entrega, mas caso não se possa esperar até à entrega seguinte alguém dos serviços se desloca à farmácia para levantar a medicação. Durante o estágio realizei várias alterações, desde alterações da prescrição, a entradas ou altas de doentes, realizei também várias requisições urgentes.

Sempre que foi requisitado algum comprimido fraccionado que não estava disponível no momento, procedeu-se ao seu fraccionamento e reembalagem, atribuindo-se uma validade de seis meses desde a data de fraccionamento (salvo se a validade de origem for inferior a seis meses), o lote atribuído, que correspondia ao do medicamento e a data da preparação. Nestas situações, os fraccionamentos efectuados são registados num ficheiro, indicando-se o que foi fraccionado, quando foi, a validade e lote atribuídos e quem fez o fraccionamento. Durante o estágio efectuei o fraccionamento de comprimidos de deflazacorte de 30 mg em quartos.

3.5. Distribuição a doentes em regime ambulatorio

A dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatorio pelos SF tem como objectivo a vigilância e o controlo de certas patologias e da medicação utilizada que pode originar efeitos adversos graves. Vai permitir também incentivar a adesão à terapêutica, uma vez que esta é cedida num regime de participação a 100 %. Par além disto, o tratamento em regime de ambulatorio tem vantagens em relação ao tratamento em regime de internamento, entre elas a redução dos custos relacionados com o internamento, a redução dos riscos associados ao internamento e a hipótese do doente continuar o tratamento em ambiente familiar [1, 7].

A dispensa de medicação em regime de ambulatório é efectuada a doentes da consulta externa, do hospital de dia, do internamento aquando da alta e excepcionalmente da urgência. Podem ainda ser cedidos medicamentos biológicos a doentes de outros hospitais segundo o Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro [5, 9].

As patologias para as quais está legislada a cedência de medicação em regime de ambulatório são doenças oncológicas, esclerose múltipla, hepatite C, insuficiência renal crónica e vírus da imunodeficiência humana, entre outras. Para além destas existem ainda outras patologias não legisladas para as quais o conselho de administração do CHCB permitiu a cedência de medicação, entre elas, a hepatite B, a hipertensão pulmonar ou alguns medicamentos órfãos [5].

A dispensa de medicação apenas é feita mediante a apresentação de receita médica, que pode ser em suporte de papel ou *online*. A prescrição deve conter a identificação do doente e do médico, a medicação e a data de emissão da mesma. Sempre que o utente venha levantar a medicação é necessário que traga sua identificação para o registo do seu número de identificação, ou no caso de se tratar de terceiros, a pessoa deve fazer-se acompanhar da sua identificação assim como da do doente [5, 10].

Sempre que a medicação se destine a mais de um mês apenas é cedida medicação para um mês de tratamento. No entanto existem excepções a esta regra, como o caso dos contraceptivos que são cedidos para 3 meses e, caso o doente resida a mais de 25 km do CHCB ou não seja possível a sua deslocação ao hospital, no dia da consulta é cedida medicação para 2 meses e depois esta é enviada por correio de 2 em 2 meses. No entanto, nem toda a medicação pode ser enviada por correio, como sucede com os hemoderivados, a talidomida, os contraceptivos, os medicamentos muito caros (custo total superior a 50 €) e os medicamentos que requeiram refrigeração para a sua conservação [5, 10].

As prescrições são primeiramente validadas pelo farmacêutico, sendo que, em caso de dúvida se deve contactar o médico prescriptor para esclarecimento, e só depois proceder à sua dispensa. A dispensa da medicação é acompanhada por informação verbal, reforçada com pictogramas e informação escrita sob a forma de folhetos informativos (efectuados pelos farmacêuticos do sector do ambulatório), principalmente na primeira dispensa da medicação. Um dos indicadores da qualidade deste sector é o aumento do número de medicamentos com folheto informativo. O farmacêutico pretende assim promover a adesão e correcta utilização da terapêutica. Para além disto, quando a terapêutica tem um custo superior a 200 €, no acto da cedência, o doente deve ser sensibilizado sobre o custo elevado da terapêutica através da emissão de um documento com este valor de forma a promover a adesão à terapêutica [5, 10].

Quando o doente inicia uma terapêutica este tem que assinar um termo de responsabilidade, onde se responsabilizam pela terapêutica e se comprometem a fazê-la de forma correcta. Estes termos de responsabilidade são depois arquivados por ordem alfabética. Durante o meu estágio procedi ao arquivo destes termos de responsabilidade.

No dia seguinte são conferidas as receitas do dia anterior a fim de detectar algum erro e as receitas em papel, são depois arquivadas. O farmacêutico também procede ao envio do receituário facturável para a facturação, ou seja, envia para a facturação toda a medicação cedida cujos encargos não são da responsabilidade do hospital. Quanto ao controlo da qualidade, a monitorização do número de erros ocorridos na dispensa e a correcta imputação aos centros de custo fazem parte dos indicadores da qualidade deste sector [5].

Os farmacêuticos afectos ao sector de ambulatório possuem um papel bastante importante na monitorização de interacções farmacológicas, efeitos adversos e da adesão à terapêutica. Esta monitorização é mais apertada na medicação de certas doenças, como por exemplo da medicação da esclerose múltipla ou da hepatite C. Caso o farmacêutico detecte alguma falta de adesão à terapêutica avisa o médico prescritor. Esta monitorização da adesão terapêutica também auxilia os farmacêuticos na gestão dos *stocks*. E na eventualidade de ocorrência de algum efeito adverso o farmacêutico procede ao preenchimento de impresso próprio e fala com o médico [1, 5, 10]. Durante o meu estágio participei na pesquisa de alguma interacção e/ou efeito adverso a nível hepático devido à administração de bicalutamida.

O sector do ambulatório possui um *stock* definido que se encontra armazenado num armário, em duas arcas frigoríficas, no *Consis* (sistema robotizado de dispensa automática) e possui ainda um armário metálico de dupla fechadura no qual estão armazenados os MEP. O *stock* do armazém afecto ao sector do ambulatório é conferido duas vezes por semana, comparando o *stock* físico com o constante no sistema informático, sendo um dos indicadores de qualidade a diminuição do número de regularizações do *stock*. Também possui como objectivo a diminuição do número de regularizações efectuadas no armazém afecto ao sector do ambulatório, aquando das contagens de *stock* [5].

Durante o estágio colaborei na contagem dos *stocks*, na verificação das listagens de requisição de reposição de *stock* e na arrumação da medicação e reposição do *Consis*. Tive também a oportunidade de elaborar uma apresentação em *Microsoft PowerPoint*[®] sobre o fármaco sunitinib (Anexo III) que apresentei aos farmacêuticos afectos a este sector.

3.6. Medicamentos sujeitos a controlo especial

3.6.1. Hemoderivados

A distribuição dos medicamentos hemoderivados aos serviços ou doentes em regime de ambulatório é efectuada pelos SF, à excepção do plasma fresco que é distribuído pelo serviço de imuno-hemoterapia.

A requisição, distribuição e administração de hemoderivados é efectuada segundo o Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Este tipo de medicação encontra-se altamente regulamentada e controlada devido ao risco de transmissão de doenças infecciosas [1, 11].

Todas as requisições são efectuadas através de um impresso próprio (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional da Casa da Moeda, S. A.) que é constituído por duas vias: a

“Via Farmácia” e a “Via Serviço”. A “Via Farmácia” é constituída por três quadros: A (identificação do médico e do doente), B (requisição e justificação clínica) e C (registo da distribuição); e, a “Via Serviço” que além dos quadros anteriores contém ainda o quadro D (registo das administrações e devoluções) [5,11].

Quando chega uma requisição de hemoderivados aos SF o farmacêutico é responsável por validar a prescrição e verificar se os quadros A e B estão bem preenchidos pelo serviço requisitante, e, em caso de dúvidas relativamente à prescrição contacta-se o médico. Depois o farmacêutico dispensa a medicação, preenche o quadro C, que tem que ser assinado pelo farmacêutico que dispensa e pela pessoa que leva a medicação para serviço, e identifica cada unidade de hemoderivado com os dados do serviço e do doente a quem se destina. Nestes, a “Via Farmácia” fica nos SF e a “Via Serviço” acompanha a medicação, pois aquando de cada administração o enfermeiro que administrou faz o registo no quadro. No final a “Via Serviço” é arquivada no processo clínico do doente. Após a dispensa, o farmacêutico faz a imputação do consumo da medicação e regista na “Via Farmácia” o número de consumo [5].

Caso a dispensa seja efectuada a um doente em regime de ambulatório, cabe a este assinar a “Via Farmácia” que fica armazenada na farmácia, juntamente com a “Via Serviço”.

Caso a medicação requisitada não tenha sido administrada na totalidade a mesma tem de ser devolvida à farmácia num período de 24 h, sendo a mesma registada pelo enfermeiro no quadro D que deve acompanhar a medicação até aos SF. O farmacêutico que recepciona a medicação devolvida do serviço regista informaticamente a devolução e regista na “Via Farmácia” o número de unidades devolvidas e o número da devolução [5].

Devido à existência de algumas não conformidades no preenchimento deste impresso foi implementado no CHCB o fecho do circuito dos hemoderivados. Este processo consiste na verificação periódica dos registos dos hemoderivados pelos farmacêuticos do sector de ambulatório, sendo registado no respectivo impresso se existe alguma inconformidade [5].

O circuito especial dos hemoderivados tem como indicador da qualidade a monitorização das devoluções dos hemoderivados num período de 24 h, e como objectivos aumentar o número de encerramentos de circuitos dos hemoderivados nos serviços de cirurgia 1, medicina 1, medicina 2, especialidades cirúrgicas, bloco operatório e urgência, assim como encerrar dez circuitos de hemoderivados aleatoriamente nos restantes serviços [5].

Durante o estágio curricular procedi ao preenchimento dos impressos dos hemoderivados (quadro C) e sua imputação e colaborei ainda no encerramento do circuito dos hemoderivados.

3.6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)

Os medicamentos pertencentes a esta categoria encontram-se listados no D.L. n.º 15/93 de 22 de Janeiro, possuem uma legislação própria e encontram-se rigorosamente controlados [1, 12].

Todos os movimentos dos MEP entre os SF e os serviços clínicos têm que ser registados no Anexo X (aprovado pelo INFARMED e de venda exclusiva pela Imprensa Nacional da Casa da

Moeda, S. A.), à excepção dos MEP presentes nos *PyxisTM* cujas listagens impressas substituem o Anexo X por autorização do INFARMED. O *stock* dos MEP nos serviços clínicos é definido consoante as suas necessidades e encontra-se armazenado num cofre de dupla fechadura. A reposição destes *stocks* está a cargo de cada serviço e é efectuada através do preenchimento do Anexo X. O impresso é preenchido pelo enfermeiro a cada serviço e assinado pelo director do serviço ou legal substituto, sendo que cada um se destina apenas a uma substância activa, nos quais o enfermeiro tem de preencher os vários doentes aos quais este medicamento foi administrado. Por outro lado, o reabastecimento dos *PyxisTM* é efectuada pelos farmacêuticos afectos ao ambulatório, sendo que o *PyxisTM* do bloco operatório é reabastecido semanalmente, enquanto nos outros, o reabastecimento é dependente dos seus consumos [5, 13].

Nos SF, o farmacêutico valida os registos e caso haja alguma não conformidade, este contacta um enfermeiro do serviço requerente. Após esta validação, o farmacêutico que cede e o profissional que recebe a medicação assinam o impresso e, o original permanece na farmácia e o duplicado acompanha a medicação para o serviço. Depois o farmacêutico imputa a medicação e regista no original o número de consumo e o lote da medicação cedida. No dia seguinte, o farmacêutico confere todas as cedências de MEP e entrega à assistente técnica os originais assim como as listas dos *PyxisTM* para que esta faça uma compilação de todos os movimentos dos MEP, que trimestralmente têm que ser enviados ao INFARMED.

Nos SF do CHCB, os MEP encontram-se armazenados em dois armários metálicos de dupla fechadura, pertencentes a armazéns diferentes: um no armazém central e outro no armazém do ambulatório. Semanalmente é efectuada o controlo dos *stocks* dos MEP por um farmacêutico e um assistente técnico, comparando as existências físicas com o *stock* informático e procede-se à correcção de algum erro detectado. No final, digitaliza-se o mapa dos *stocks* devidamente assinado pelos dois profissionais e arquiva-se. Para além disso, mensalmente, o farmacêutico desloca-se aos serviços que têm *stock* de MEP para verificar e controlar os seus lotes e validades, fazendo-se o seu registo em impresso próprio. Os indicadores da qualidade deste sector são a monitorização do número de não conformidades na contagem do *stock* dos MEP e a monitorização do controlo mensal dos *stocks* dos MEP nos vários serviços clínicos [1, 5].

Durante o meu período de estágio efectuei a imputação dos MEP aos vários serviços, a contagem dos *stocks* presentes nos SF, o reabastecimento dos *PyxisTM* e a contagem dos *stocks* em vários serviços como na UAVC, pediatria, bloco operatório, gastroenterologia, obstetrícia, ginecologia, ortopedia, VMER, cardiologia, neurologia e cirurgia de ambulatório.

3.6.3. Talidomida

Actualmente, a talidomida é utilizada como um tratamento de primeira linha para doentes com 65 anos ou mais com mieloma múltiplo não tratados ou que não possam ser tratados com elevadas doses de quimioterapia. Devido aos elevados riscos teratogénicos associados a este medicamento, foi implementado um plano de gestão de risco para evitar quaisquer contactos

acidentais com este fármaco, especialmente por parte de mulheres grávidas. A prescrição deste fármaco está sujeita a uma regulamentação própria, em que todos os profissionais de saúde envolvidos na prescrição e dispensa deste fármaco recebem: o RCM, as normas a seguir para a sua prescrição e dispensa, as informações relativas aos tratamentos dos vários grupos de risco (mulheres com potencial de engravidar, mulheres sem potencial de engravidar e doentes do sexo masculino), os formulários para o início do tratamento (FIT), os formulários de autorização de prescrição (FAP) e os formulários de notificação de efeitos adversos (incluindo uns específicos para a neuropatia e gravidez) [5].

Antes do tratamento os doentes devem ser informados dos efeitos teratogénicos da talidomida, que este medicamento não pode ser administrado a mais ninguém, devem ser armazenados num lugar específico e não devem estar junto com o resto da medicação a fim de evitar possíveis erros de administração, que devem devolver a medicação não administrada e que não devem doar sangue ou esperma durante e até uma semana após o término do tratamento. Aquando do início do tratamento, os doentes são classificados num dos três grupos de risco, anteriormente descritos e o médico preenche o FIT, o FAP e o livro do doente com o calendário do tratamento. A dispensa da medicação pelo farmacêutico só é feita mediante um correcto preenchimento do FAP e do livro do doente. O farmacêutico preenche o resto do FAP e arquiva o seu original nos SF, enquanto o duplicado acompanha a nota de encomenda. Após a prescrição, a dispensa da medicação é feita no prazo máximo 7 dias, sendo que é importante reforçar os cuidados a ter com a medicação a cada dispensa [5].

4. Farmacotecnia

A área da farmacotecnia é uma área de extrema importância dentro de qualquer hospital uma vez que contribui para a individualização da terapêutica dos doentes, levando assim a uma minimização dos riscos inerentes a qualquer medicação.

Actualmente a farmacotecnia já não tem o volume de preparações que tinha há uns anos, uma vez que cada vez mais as indústrias conseguem produzir medicamentos mais estáveis que não necessitam de qualquer tipo de manipulação. Ainda assim, existem algumas áreas onde a farmacotecnia é bastante aplicada, nomeadamente: medição pediátrica, reembalagem de formas farmacêuticas sólidas, preparação de anti-sépticos, preparações estéreis (nutrição parentérica, citotóxicos) [5].

Semanalmente é efectuada a contagem dos medicamentos e produtos farmacêuticos pertencentes ao *stock* do armazém da farmacotecnia. O controlo de qualidade desta contagem é efectuado através da diminuição do número de regularizações das contagens dos *stocks* de nutrição parentérica, matérias-primas, manipulados e citotóxicos [5]. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de efectuar por várias vezes a contagem destes produtos farmacêuticos.

4.1. Preparação de medicamentos citotóxicos injectáveis

Os medicamentos citotóxicos injectáveis actuam inibindo ou diminuindo a divisão celular das células neoplásicas por via injectável, sendo que a maioria é administrada por via intravenosa. Para além da preparação de citotóxicos para doenças neoplásicas, também é efectuada a sua preparação para outras doenças, por exemplo a preparação de metotrexato para o tratamento da artrite reumatóide quando o doente não tolera a terapia oral [5].

A preparação de toda a medicação citotóxica injectável para o CHCB encontra-se centralizada na Unidade Centralizada para Preparação de Citotóxicos nos SF. Esta centralização permite uma rentabilização dos recursos tanto materiais como profissionais [5].

A preparação dos medicamentos citotóxicos é efectuada num sistema modular de salas limpas que é constituído por duas salas, uma pré-sala e uma sala de preparação. Estas salas têm pressões diferentes, sendo que a pressão da sala de preparação é negativa (<0 mmH₂O), para evitar a saída de partículas aquando da abertura das portas, e a pressão da pré-sala é positiva (> 1 mmH₂O). É na sala de preparações que se encontra a câmara de fluxo laminar onde são preparados os citotóxicos. Trata-se de uma câmara de fluxo laminar vertical classe II tipo B, o que significa que protege o operador, o preparado e o meio ambiente para onde é expulso o ar da câmara. A pré-sala é onde o manipulador se equipa antes de entrar na sala de preparação: primeiro, o manipulador deve proceder à lavagem e desinfeção das mãos; e, de seguida deve colocar o material de protecção (bata esterilizada e impermeável, de mangas compridas e punhos elásticos, touca, máscara bico de pato tipo 2, cobre-pés e luvas esterilizadas mais grossas e resistentes próprias para citotóxicos).

As portas deste sistema modular devem permanecer abertas o menor tempo possível de maneira a diminuir as deslocações de ar e manter a assepsia, nunca devendo estar abertas simultaneamente. Para além disto é vedada a entrada de qualquer pessoa quando está a ser efectuado qualquer preparação na câmara a fim de não perturbar a assepsia e comprometer a preparação. Para além disto existe também um *transfer* que é por onde é introduzido e/ou retirado todo o material ou medicação da sala de preparação. Na introdução de material na câmara de preparação, este é colocado num tabuleiro de inox pulverizado com etanol a 70 % e só depois é colocado no *transfer*. O sistema modular e todos os objectos nele contidos são de fácil limpeza interna e externa, como requerido pelas normas. A limpeza fica a cargo do AO afecto aos SF assim como a recolha dos resíduos, sendo sempre necessária uma formação prévia [1, 5].

Diariamente são registados os parâmetros da câmara: temperatura, que não deve estar acima de 25 °C, a pressão na pré-sala, que deve ser superior a 1 mmH₂O, e a pressão na sala de preparação que deve ser inferior a 0 mmH₂O, como mencionado anteriormente. Este registo é efectuado um pouco depois de a câmara ser ligada a fim de deixar estabilizar os parâmetros. Caso estes parâmetros não estejam dentro dos intervalos pré-estabelecidos e não se consiga resolver o problema contacta-se o Serviço de Instalação de Equipamentos para proceder à sua

resolução. Na sala onde se encontra o sistema modular existe armazenado um pequeno *stock* de medicamentos citotóxicos, de outros medicamentos utilizados como pré-medicação, soros, glucose, seringas, agulhas e todo o material necessário à preparação desta medicação [1, 5]. A preparação dos citotóxicos é sempre antecedida por uma prescrição médica à qual se segue uma validação por parte do farmacêutico, onde este verifica se a terapêutica é a adequada segundo *guidelines* pré-estabelecidas e se a posologia é a mais indicada. Para cada doente é elaborado um perfil farmacoterapêutico onde constem os dados do doente e o histórico de toda a terapêutica efectuada [1, 5]. Após a validação da prescrição médica, esta é impressa em duplicado, sendo que uma cópia vai com a medicação para o hospital de dia e outra fica arquivada na farmácia. Neste documento consta a identificação do serviço, a identificação e dados do doente (como nome, idade, altura, peso, número do processo), a identificação do médico, o protocolo prescrito e os medicamentos necessários, assim como todos os outros dados referentes à preparação e administração da medicação (por exemplo, a dosagem, o tempo de perfusão e a via de administração). É também impresso o rótulo onde constam as informações relativas ao doente a que se destina, ao medicamento e suas condições de administração e conservação, a data e hora da preparação, a rubrica do farmacêutico e a designação “citotóxico” realçada com cor [5].

De seguida é efectuada a preparação da medicação, devendo a câmara ser ligada pelo menos trinta minutos antes, a fim desta estabilizar e criar um ambiente de assepsia para a manipulação. O farmacêutico primeiro entra para a pré-câmara onde lava e desinfecta as mãos e se equipa e entra na sala de preparação onde primeiro procede à limpeza da câmara de fluxo laminar com etanol a 70 %. De seguida, coloca toda a medicação e todo o restante material necessário no interior da câmara e efectua a sua preparação. Depois de preparar qualquer medicação o farmacêutico coloca-a no *transfer* para depois o outro farmacêutico, que se encontra no exterior do sistema modular, a recolher. No final todo o material utilizado é descartado para os respectivos contentores: material contaminado com citotóxicos deve ser descartado para o saco de cor vermelho, todos os objectos corto-perfurantes são descartados para o contentor rígido amarelo e o que não está contaminado nem é corto-perfurante é colocado no saco de cor preto. Por fim procede-se de novo à limpeza da câmara com etanol a 70 %. No final, o sistema modular deve continuar ligado pelo menos mais 20 min para que possam ser removidas quaisquer partículas que ainda possam encontrar-se em suspensão [1, 5].

Depois de tudo preparado, a medicação é retirada do *transfer* e, se necessário, é adicionada alguma sinalética como por exemplo de produtos vesicantes ou de produtos irritantes. De seguida, os medicamentos são colocados em sacos devidamente identificados como contendo produtos citotóxicos e são colocados em maletas hermeticamente fechadas e transportados para o Hospital de Dia.

Todos os profissionais envolvidos na preparação deste tipo de medicação são periodicamente vigiados pelo médico da medicina no trabalho e devem estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas que possam advir da manipulação deste tipo de substâncias [1].

Um dos indicadores do controlo de qualidade da preparação de citotóxicos é a optimização do tempo de entrega e preparação destes medicamentos, sendo que o mesmo não deve superar as duas horas. Além disso é efectuado um controlo microbiológico de superfície semanalmente, do produto mensalmente, do ar activo trimestralmente e, tem estado em análise efectuar-se o controlo microbiológico das dedadas das luvas semanalmente após uma sessão de trabalho [5].

Durante o meu período de estágio colaborei no registo diário dos valores de temperatura e pressão do sistema modular, na actualização do perfil farmacoterapêutico dos vários doentes, na preparação da pré-medicação e no controlo microbiológico de superfície. Tive ainda a oportunidade de reconstituir levofolinato disódico com NaCl 0,9 % e colaborei na preparação de uma solução para infusão de 5-fluorouracilo.

4.2. Preparação de nutrição parentérica e de outras preparações estéreis

A nutrição parentérica (NP) constitui o último recurso em termos de nutrição, apenas utilizado nos casos em que a via oral ou entérica não estão disponíveis. A NP consiste na administração de todo o aporte nutricional por via endovenosa central ou periférica [5].

A preparação de NP e as restantes preparações estéreis são efectuadas num sistema modular de salas limpas. Este sistema é constituído por uma pré-sala, onde o manipulador se equipa, como descrito anteriormente, e pela sala de preparação, onde se faz a manipulação das preparações estéreis por ser neste que se encontra a câmara de fluxo laminar. Ambas as salas têm uma pressão positiva, sendo que na pré-sala a pressão deve encontrar-se entre 1 mmH₂O e 2 mmH₂O e na sala de preparação entre 3 mmH₂O e 4 mmH₂O. Para este tipo de preparações é utilizada uma câmara de fluxo laminar horizontal cujo principal objectivo é a protecção da preparação estéril [1, 5].

Estas preparações apenas são efectuadas após a validação da prescrição médica pelo farmacêutico, seguindo-se a impressão do rótulo e a sua preparação. Toda a preparação de citotóxicos efectuada por parte do farmacêutico é semelhante às preparações estéreis, excepto o facto de não serem utilizados máscaras bico de pato tipo 2 mas máscaras cirúrgicas, a bata não ser impermeável e as luvas não serem tão grossas bastando apenas que sejam esterilizadas [1].

Quanto à eliminação dos resíduos, os corto-perfurantes são colocados no contentor amarelo, sendo que tudo o resto pode ir para o saco de cor preto.

As bolsas de nutrição parentérica preparadas no CHCB estão bolsas comercializadas pela indústria farmacêutica sendo constituídas por três compartimentos diferentes (glucose, aminoácidos e lípidos). Quando necessário, podem ainda ser aditivadas com suplementos de oligoelementos, multivitaminas e alanina-glutamina. O procedimento de aditivação de cada

bolsa vai depender do fornecedor uma vez que devido à estabilidade de cada bolsa a aditivação pode ser feita de maneira diferente.

O controlo da qualidade microbiológica da câmara de fluxo horizontal faz-se da mesma forma que o controlo da câmara de fluxo vertical a não ser no controlo microbiológico do produto que é feito semanalmente e não mensalmente [5].

Durante o meu estágio procedi à preparação de várias bolsas de nutrição parentérica: bolsas de nutrição parentérica periféricas de 1250 mL (NUTRIflex[®] Lipid peri) com a adição de oligoelementos e multivitaminas (previamente reconstituídas); bolsas de nutrição parentérica centrais de 1250 mL (NUTRIflex[®] Lipid especial) com a adição de oligoelementos, multivitaminas (previamente reconstituídas) e aminoácidos; bolsas de nutrição parentérica centrais de 1875 mL (NUTRIflex[®] Lipid especial) com a adição de oligoelementos, multivitaminas (previamente reconstituídas) e aminoácidos; bolsas de nutrição parentérica centrais de 1477 mL (SmofKabiven[®] Central) com a adição de oligoelementos e multivitaminas (previamente reconstituídas). Para além da preparação das bolsas de nutrição parentérica preparei o medicamento Myosyme[®] 50 mg, cujo princípio activo é a α -glucosidase. Este medicamento trata-se de um medicamento órfão¹ que é utilizado na doença de Pompe, que se caracteriza por uma deficiência da enzima α -glucosidase, que actua controlando os níveis de glicogénio. Neste tipo de doença os níveis de glicogénio alcançam níveis bastante elevados com acumulações a níveis do fígado, músculos, nervos e tecido cardíaco, impedindo o seu correcto funcionamento. O seu tratamento vai repor os níveis normais de α -glucosidase e assim estabilizar os níveis de glicogénio. Para além disto efectuei também o controlo microbiológico do produto e colaborei no controlo microbiológico de superfície [15].

4.3. Preparação de medicamentos e produtos farmacêuticos não estéreis

Os medicamentos manipulados necessários para o CHCB ou para o Hospital do Fundão são todos preparados na sala dos manipulados no CHCB. Todos os manipulados são preparados segundo as “Boas Práticas” constantes no anexo da Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho [1, 16].

No laboratório todo o material está dividido em duas secções: uso interno ou uso externo, incluindo na bancada de trabalho e na estufa [1].

A preparação de medicamentos ou produtos não estéreis inicia-se com uma prescrição e / ou requisição por parte dos serviços. O farmacêutico recebe e avalia o pedido e, se estiver tudo em conformidade, pode-se proceder à sua preparação.

A preparação dos manipulados é efectuada por um TDT. Primeiro imprime-se a ficha de produção e o rótulo que contém: o serviço requisitante, a substância activa, a via de

¹ Medicamento órfão é um medicamento que é apenas utilizado para algumas doenças pouco frequentes e cujo volume de vendas não compensa o custo de produção [14].

administração, a dosagem, a forma farmacêutica, a validade, a posologia, o nome do doente (quando aplicável) e as observações quanto à via de administração ou condições de conservação. Depois de preparado o manipulado efectuam-se os testes de controlo de qualidade (por exemplo pH, características organolépticas), consoante o requerido na ficha de preparação, e assina-se a ficha de preparação. Depois o farmacêutico valida o manipulado e verifica se a ficha de preparação está correctamente preenchida para depois colocar os rótulos e toda a sinalética de segurança [1, 5].

Como parâmetros de controlo da qualidade é necessário verificar a existência de alguma não conformidade dos manipulados e fazer a verificação da existência de não conformidades na recepção e validação das matérias-primas [5].

Durante o meu estágio curricular preparei e coloquei os rótulos e a sinalética de segurança a algumas soluções: formol a 10 %, uma solução de ácido acético a 3 %, uma suspensão oral de prednisolona e algumas suspensões orais de trimetoprim a 10 %.

4.4. Reembalagem de medicamentos

Por vezes, a fim de individualizar ao máximo a terapêutica dos doentes, são necessárias certas doses que não são comercializadas pelas indústrias farmacêuticas. Nestes casos procede-se à divisão e reembalagem dos medicamentos (formas orais sólidas: comprimidos e cápsulas). Também é efectuada a reembalagem dos medicamentos sem alterar a dose, nos casos em que os medicamentos não estão individualmente embalados (embalagens multidoses) ou rotulados. Este tipo de procedimento é mais comum fazer-se para o sector da distribuição unitária e para o sector do ambulatório. A reembalagem é realizada por um TDT, devidamente equipado com touca, máscara e luvas, sendo posteriormente validada por um farmacêutico dos serviços de farmacotecnia [1].

A reembalagem vai permitir uma rentabilização do tempo dos profissionais da enfermagem (uma vez que já não despendem de tempo para a preparação da medicação), uma redução nos erros de administração dos medicamentos, uma rentabilização dos recursos e um controlo da qualidade dos medicamentos mais rigoroso [5].

Nos SF do CHCB a reembalagem é realizada em dois equipamentos o FDS e a máquina semiautomática de reembalagem (MSAR).

O FDS destina-se à reembalagem de comprimidos ou cápsulas inteiras, não fotossensíveis ou termolábeis, não sendo também utilizado na reembalagem de citotóxicos. Este equipamento é constituído por várias cassetes estando cada uma calibrada para um determinado medicamento de uma determinada dose e de um determinado laboratório. É nestas cassetes que é colocada a medicação desblistrada. Antes de se colocarem os medicamentos na cassette esta é limpa com etanol a 70 %. Após colocar os medicamentos na cassette introduzem-se os dados do medicamento colocado: quantidade inserida, lote e validade. Automaticamente o sistema atribui um prazo de validade de seis meses, isto só não acontece quando a validade do medicamento expira em menos de seis meses. Neste equipamento cada medicamento é

individualmente embalado e identificado com o nome do princípio activo, a dose, o prazo de validade, o lote e o código de barras.

A MSAR é mais utilizada para a reembalagem de medicamentos fraccionados, fotossensíveis, termolábeis e citotóxicos. Tal como no FDS, cada medicamento é embalado e rotulado individualmente. Antes de colocar a medicação no tabuleiro é necessário desinfectar toda a máquina com etanol a 70 %.

Em ambos os equipamentos depois de estar tudo reembalado verifica-se se está tudo em conformidade e, caso não esteja, é necessário registar quais as não conformidades detectadas. Depois de reembalado cabe ao farmacêutico fazer a verificação e validação das mangas de medicamentos tanto do FDS como da MSAR, e fazer o registo das possíveis não conformidades existentes.

O sector da reembalagem tem como critérios de controlo de qualidade a monitorização das não conformidades no carregamento do FDS e na manga dos medicamentos reembalados, e a monitorização das não conformidades na reembalagem efectuada na MSAR [5].

Durante o estágio curricular efectuei a validação das mangas de medicamentos do FDS e da MSAR, colaborei no carregamento das cassetes do FDS e assisti à reembalagem de metades de comprimidos na MSAR [1].

4.5. Preparação de água purificada

Nos SF do CHCB a água purificada é apenas utilizada na preparação de manipulados de uso externo pois para a preparação de manipulados de uso interno é utilizada água própria para injectáveis. A água utilizada é preparada diariamente conforme as necessidades existentes, sendo-lhe atribuída um prazo de validade de oito horas. Sempre que seja necessário proceder à preparação de água purificada é necessário preencher um impresso onde se indica a data da preparação, o serviço para o qual foi preparada, a quantidade preparada e o responsável pela sua preparação.

5. Informação sobre medicamentos

O farmacêutico desde sempre teve um papel fundamental no esclarecimento de dúvidas e no aconselhamento dos doentes. Mas actualmente, com a contínua e crescente evolução da ciência, a constante mudança dos paradigmas e o número crescente de fármacos presentes no mercado, a actualização dos profissionais de saúde nas mais variadas áreas é bastante difícil, daí a crescente importância do farmacêutico e do Núcleo Local de Informação de Medicamentos. A função deste núcleo é promover o uso seguro, eficaz e económico de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos por parte dos doentes e

profissionais de saúde. Para tal, o farmacêutico pode prestar dois tipos de informação: passiva ou activa [5, 7].

Na informação passiva, o farmacêutico é questionado sobre um assunto em específico e, caso a pergunta seja relativamente a algum doente, solicitam-se os dados do doente. Depois de pesquisar, o farmacêutico elabora uma resposta clara e objectiva, preferencialmente por escrito e suportada por bibliografia, não sendo possível ser dada verbalmente com posterior envio da documentação. Nesta, todas as perguntas e respostas são registadas numa base de dados que, na eventualidade daquela dúvida surgir novamente, facilita a pesquisa da resposta [5].

Quanto à informação activa, o farmacêutico periodicamente elabora *newsletters* para manter os profissionais de saúde do CHCB actualizados, que incluem por exemplo as restrições de utilização de algum medicamento, os novos efeitos adversos que surjam para que estes estejam atentos, a nova medicação existente, entre outros. Artigos publicados em revistas ou apresentações em congressos também são formas de informação activa, mas abrangendo profissionais de outras instituições que não apenas do CHCB [5].

Em relação à gestão da qualidade, neste sector existe o objectivo de aumentar o número de registos das informações cedidas, e indicadores em relação à contabilização do tempo de resposta às perguntas (deve ser inferior a 30 min) e à monitorização da realização periódica de *newsletters* (devem ser feitas de 4 em 4 meses).

Tendo em conta a evolução contínua dos seus profissionais de saúde, o CHCB implementou um conjunto de sessões clínicas com os mais variados temas, o que contribui não só para melhorar o conhecimento dos profissionais mas também para debater ideias e melhorar o serviço fornecido pelo hospital.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir a quatro sessões clínicas intituladas “Alertas de segurança de medicamentos”, “Hiponatremia: novas orientações para o diagnóstico e tratamento”, “Intoxicação por organofosforados” e “Coagulopatia do trauma”. Proceidi ainda à pesquisa de alguns alertas do INFARMED relativamente a alguns medicamentos com os quais tive contacto no decorrer do mesmo (Anexo IV). De facto, estas pesquisas alertaram-me para a importância da actualização constante dos nossos conhecimentos pois com o passar do tempo vão surgindo novos estudos e novos dados em relação à segurança de certos medicamentos.

6. Farmacocinética clínica

A farmacocinética constitui uma área bastante importante dentro da farmácia hospitalar, permitindo uma administração individualizada, tendo em conta todos os factores limitantes de cada doente [1]. A farmacocinética vai permitir monitorizar as concentrações séricas do fármaco a fim de se atingir um efeito máximo com efeitos secundários mínimos, evitando

sobre ou subdosagens. Este procedimento é aplicado aos medicamentos com uma margem terapêutica estreita. Nos SF do CHCB são monitorizados os níveis séricos da vancomicina e da gentamicina [1, 5].

A monitorização inicia-se com um pedido de monitorização de um determinado medicamento de um doente, que pode ser proposta pelo farmacêutico. De seguida, o médico requisita o doseamento sérico do fármaco ao laboratório de patologia clínica, e cujos resultados são posteriormente interpretados pelo farmacêutico, à luz dos critérios de farmacocinética e farmacodinâmica, considerando certos dados do doente: sexo, idade, peso e altura, dados referentes às administrações prévias (data de início da terapêutica, dose e frequência de administração, via de administração), dados quanto à sua função renal ou hepática (creatinina sérica). Todas estas variáveis são introduzidas no programa informático *Abbottbase PK System* e são calculadas quais as melhores doses e intervalos de administração. No final, o farmacêutico regista toda a informação no impresso de monitorização, envia o original para o médico e arquiva uma cópia nos SF. Normalmente registam-se várias hipóteses de tratamento para enviar ao médico para que este escolha qual a que mais se adequa à situação do doente, mas quando questionado pelo médico o farmacêutico indica qual, na sua opinião, é a mais favorável [5].

Durante o meu estágio colaborei na monitorização e ajuste posológico da vancomicina de dois doentes.

7. Farmácia clínica

O conceito de farmácia clínica altera por completo a imagem de que o farmacêutico apenas fabrica e dispensa os medicamentos, integrando-o numa equipa multidisciplinar cuja preocupação máxima é o bem-estar do doente. Neste sentido, o farmacêutico intervém com o objectivo de otimizar a terapêutica e minimizar os riscos a ela associados [1].

A farmácia clínica é uma área muito abrangente e transversal a todos os sectores dos SF, estando presente no incentivo à utilização do guia farmacoterapêutico do CHCB, na elaboração de *guidelines*, no acompanhamento da nutrição artificial, no fornecimento de informação (aos profissionais de saúde ou doentes), na monitorização de níveis séricos de fármacos e na monitorização da utilização de alguns medicamentos (como antiretrovirais) [5]. Para além destas, um ponto bastante importante prende-se com o uso de antibióticos. Neste caso, o farmacêutico é responsável por controlar os antibióticos utilizados em determinadas situações, principalmente quando se tratam de antibióticos de uso restrito (como definido internamente pela CFT) que apenas podem ser utilizados após confirmação laboratorial, e por controlar o tempo de antibioterapia. Frequentemente o farmacêutico desloca-se aos serviços para entregar uma tabela resumo de todos os doentes do serviço que estão a fazer antibióticos, da sua duração e alertar para tempos de antibioterapia muito longos [5].

Uma das áreas da farmácia clínica com mais visibilidade por parte dos doentes são as visitas / reuniões clínicas semanais constituídas por equipas multidisciplinares. Durante o estágio participei nas visitas clínicas aos serviços de gastroenterologia, UAVC e cirurgia.

Uma das áreas que mais aplica o conceito de farmácia clínica é a área da validação. Aqui o farmacêutico pode sugerir, se possível, a mudança do medicamento devido a alergias ou interações, da via de administração ou da dose. Todas estas intervenções são registadas numa base de dados, indicando, por exemplo, o tipo de intervenção efectuada, se foi aceite ou não e o impacto económico, entre outros. Esta base de dados é uma maneira de se conseguir quantificar e valorizar a intervenção farmacêutica. Permite também avaliar a redução drástica da mortalidade e morbilidade e o impacto económico destas acções [5].

Uma das acções implementadas no hospital e que tem um grande impacto para o doente, no momento da alta ou na consulta hospitalar, é a elaboração do “cartão de medicação”. Neste cartão estão resumidos todos os medicamentos que o doente vai passar a tomar, pois um dos grandes problemas com os quais os doentes se deparam, principalmente depois de terem alta, é saber quais os medicamentos que vão passar a tomar, ocorrendo na maioria dos casos uma sobremedicação. Para evitar estas situações, procede-se à elaboração do “cartão de medicação” que contém todos os medicamentos e dosagens, para que serve o medicamento, assim como algumas notas importantes sobre os medicamentos, entre elas se deve tomar às refeições, ou não, e como deve ser administrado ou conservado. Todas estas indicações são seleccionadas e carregadas na plataforma a partir da qual são elaborados estes cartões, para além das indicações para o doente a plataforma dispõe também de um campo com informações para o médico, como as doenças em que não é aconselhável a sua administração ou situações que possa causar alergias. Todas estas informações são seleccionadas e introduzidas pelo farmacêutico. Durante o estágio procedi à selecção de informação para alguns medicamentos.

8. Farmacovigilância

A fim de melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos em Portugal, foi implementado em 1992 o Sistema Nacional de Farmacovigilância, para a detecção, avaliação e prevenção das RAMs. O farmacêutico hospitalar, assim como os restantes profissionais de saúde, têm o dever de reportar todas as RAMs de que tenham conhecimento através do preenchimento de uma ficha de notificação. No CHCB sempre que se reporta uma RAM ao INFARMED tira-se uma cópia da ficha de notificação para ser entregue à CFT e o original é enviado ao INFARMED [1, 17].

Para além do sistema de notificação espontânea, no CHCB existe um sistema de farmacovigilância activa, aplicado apenas a uma lista de medicamentos decidida pela CFT. Normalmente os medicamentos constantes nesta lista são medicamentos que são utilizados há

pouco tempo no hospital, medicamentos novos no mercado ou medicamentos reportados pelo INFARMED para monitorização adicional. Estas notificações são efectuadas num formulário próprio do hospital que contém todos os efeitos adversos descritos no RCM do medicamento. Após averiguar se ocorreu algum efeito adverso este formulário é arquivado nos SF e é efectuado o registo da monitorização. Durante o estágio participei na monitorização dos efeitos adversos da carboximaltose [5].

9. Ensaio clínicos

Os ensaios clínicos consistem numa investigação de vários dados sobre um ou mais medicamentos experimentais, como dados sobre os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, farmacocinéticos, efeitos secundários, entre outros [18].

Nos SF o sector dos ensaios clínicos (SEC) dispõe de um gabinete individualizado com suporte informático, no qual é efectuado o atendimento e dispensa dos medicamentos aos participantes dos ensaios clínicos e estão localizados dois armários fechados, o armário SEC 3 (que possui toda a informação relativa aos ensaios que estão a decorrer, aos ensaios realizados anteriormente, assim como toda a documentação relativa aos mesmos), e o armário SEC 2 (onde é armazenada toda a medicação devolvida pelos participantes dos ensaios). Além destes armários, no armazém central dos SF encontra-se o armário SEC 1, fechado e de acesso restrito, que possui toda a medicação dos ensaios clínicos (cada prateleira contém a medicação de um ensaio clínico), e caso os medicamentos de algum ensaio clínico necessitem de refrigeração são armazenados em câmaras frigoríficas específicas fechadas [5].

Antes de se iniciar um ensaio clínico é feita uma reunião com o promotor que obteve previamente a autorização para a realização do ensaio por parte da Comissão de Ética Competente e do INFARMED. É nesta reunião com o promotor que se tem acesso a toda a informação relativamente ao ensaio, como por exemplo quem são os promotores e monitores do ensaio, ou qual o seu protocolo e o seu procedimento. É também nesta reunião inicial que é fornecida e analisada toda a documentação relativa ao ensaio, como a brochura do investigador, o protocolo do ensaio e os documentos para a realização do ensaio emitidos pelo INFARMED, entre outros [5, 18].

O farmacêutico afecto ao sector dos ensaios clínicos é responsável por várias actividades que incluem a recepção, a conferência e o armazenamento da medicação experimental, assim como o controlo das suas condições de conservação, a preparação da medicação, a dispensa da medicação, a cedência de informação, o controlo da adesão terapêutica do participante e receber do participante e devolver ao promotor a medicação não administrada e as embalagens vazias [5].

10. Conclusão

O farmacêutico desempenha um papel fundamental no hospital, sendo o responsável por todo o circuito do medicamento desde a aquisição à cedência, garantindo sempre a qualidade e uso racional de todos os produtos existentes no hospital. O farmacêutico hospitalar dispõe de um leque muito alargado de competências, competências estas que tive a oportunidade de experienciar durante o estágio e que me enriqueceram muito enquanto profissional e pessoa. O estágio constitui uma parte fundamental no processo de formação de um farmacêutico, proporcionando a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e a apreensão de muitos conceitos e competências. Os conceitos apreendidos abrangem as várias áreas da actuação do farmacêutico, como o conhecimentos de terapêuticas novas e bastante especializadas, a preparação de nutrição parentérica ou de medicamentos citotóxicos, a gestão logística envolvida na selecção e aquisição dos medicamentos em meio hospitalar, a monitorização dos parâmetros farmacocinéticos, a revisão das terapêuticas efectuadas em meio hospitalar e a implementação de medidas para diminuir o risco associado à utilização de medicamentos, entre outros. Uma das coisas que me marcou foi a dinâmica que percebi em toda a equipa, sobretudo por tentarem manter-se sempre actualizados e, além de todo o volume de trabalho diário que têm, conseguirem ainda efectuar bastantes trabalhos e publicações em revistas científicas de relevância nas áreas em questão.

11. Referências

- 1 - Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual de Farmácia Hospitalar. Março de 2005.
- 2 - Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de Fevereiro de 1962. Regulamento geral da farmácia hospitalar. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 3 - Centro Hospitalar Cova da Beira. Serviços farmacêuticos. Disponível em: <http://www.chcbeira.pt/?cix=542&ixf=seccao&lang=1> (acedido a 5 de Fevereiro de 2015)
- 4 - Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003. Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º do regime jurídico da gestão hospitalar, aprovado pela Lei n.º 27/2002, de 8 de Novembro. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- 5 - Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimentos operativos e procedimentos internos.

6 - Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março. Regulamento sobre autorizações de utilização especial e excepcional de medicamentos. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

7 - Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar, 1999.

8 - Despacho Conjunto. Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministério da Saúde e da Saúde. Ministério da Saúde. Diário da República, 2ª série, n.º 23, 28 de Janeiro de 1992.

9 - Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro. Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiam de um regime especial de comparticipação. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

10 - Circular Normativa n.º 01/CD/2012, de 30/11/2012. Procedimento de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar.

11 - Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Registo de medicamentos derivados do plasma. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

12 - Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

13 - Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

14 - Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999. Medicamentos órfãos.

15 - Resumo das Características do Medicamento. Myozyme® (Alglucosidase alfa). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000636/WC500032125.pdf (acedido a 3 de Outubro de 2014)

16 - Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

17 - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Farmacovigilância. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA (acedido a 21 de Janeiro de 2015).

18 - Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril. Lei da investigação clínica. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

Anexos

Anexo I: Preparação das soluções de incubação e meios de cultura

1. Preparação das soluções de incubação das células com os compostos em estudo

Observação: Com excepção das soluções *stock*, para a preparação destas soluções usou-se sempre o meio de cultura incompleto, adequado à linha celular em causa: DMEM-I para as soluções contendo os compostos a incubar com as células HepG2 e RPMI-I para as soluções a incubar com as células Caco-2.

- **Clomipramina**

- Solução *stock* de 10 mM

Numa balança analítica foram pesados 14,1 mg de clomipramina e dissolvidos em 4 mL de DMSO.

- Solução de incubação de 200 μ M

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução *stock* de clomipramina 10 mM. Assim retiraram-se 180 μ L desta solução *stock* e perpez-se até um volume final de 9 mL com o meio de cultura apropriado.

- Solução de incubação de 100 μ M

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de clomipramina de 200 μ M. Para tal, foram retirados 3 mL desta solução e perpez-se até um volume final de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- Solução de incubação de 10 μ M

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de clomipramina de 100 μ M. Foram retirados 600 μ L desta solução e perpez-se até um volume final de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- Solução de incubação de 1 μM

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de clomipramina de 10 μM . Para tal retiraram-se 500 μL desta solução e perpez-se até um volume final de 5 mL com o meio de cultura apropriado.

- **Extracto hidroalcoólico de hipericão (0,3 % hipericina)**

- Solução *stock* de 10 mM

A solução *stock* de extracto hidroalcoólico de *H. perforatum* foi preparada por suspensão do extracto em 0,1 % de HCl e 5 % de DMSO. Esta solução foi aquecida a 40 °C e sonicada durante aproximadamente 3 h. A suspensão foi filtrada e armazenada a 4 °C até a sua utilização.

- Solução de incubação de 10 μM

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução *stock* de extracto de hipericão de 10 mM retirando-se 6 μL da solução *stock* e perfazendo-se até um volume final de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- Solução de incubação de 1 μM

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de extracto de hipericão de 10 μM . Para tal, retiraram-se 500 μL desta solução e perpez-se até um volume final de 5 mL com o meio de cultura apropriado.

- **Clomipramina + Hipericão**

- Solução de incubação de 10 μM de clomipramina e 10 μM de extracto de hipericão

Retiraram-se 6 μL da solução *stock* de clomipramina de 10 mM e 6 μL da solução *stock* de extracto de hipericão de 10 mM, e perpez-se até um volume final de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- Solução de incubação de 1 μM de clomipramina e 1 μM de extracto de hipericão

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de 10 μM de clomipramina e de 10 μM de extracto de hipericão. Para tal, retiraram-se 500 μL desta solução e perpez-se até um volume final de 5 mL com o meio de cultura apropriado.

2. Preparação de meios de cultura e outras soluções

- **Meio de cultura incompleto *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM-I) (D5648; Sigma-Aldrich Inc.)**

Para a preparação deste meio de cultura dissolveu-se o conteúdo do frasco de meio de cultura em 900 mL de água ultrapura destilada e desionizada (H₂O milliQ). Depois adicionaram-se e dissolveram-se 2,5 g de bicarbonato de sódio, acertou-se o pH a 7,4 e perpez-se até um volume final de 1 L. O meio foi filtrado em condições de esterilidade com um filtro de 0,22 µm e armazenado a 4 °C.

- **Meio de cultura completo *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM-C) (D5648; Sigma-Aldrich Inc.)**

Este meio de cultura foi preparado do mesmo modo que o meio DMEM-I anteriormente descrito, apenas diferindo a adição de 10 % de FBS.

- **Meio de cultura incompleto *Roswell Park Memorial Institute Medium* (RPMI-I) (R6504; Sigma-Aldrich Inc.)**

Para a sua preparação dissolveu-se o conteúdo do frasco de meio de cultura em 900 mL de água ultrapura destilada e desionizada (H₂O milliQ). Depois adicionaram-se e dissolveram-se 2,5 g de bicarbonato de sódio, acertou-se o pH a 7,4 e perpez-se até um volume final de 1 L. O meio foi filtrado em condições de esterilidade com um filtro de 0,22 µm e armazenado a 4 °C.

- **Meio de cultura completo *Roswell Park Memorial Institute Medium* (RPMI-C) (R6504; Sigma-Aldrich Inc.)**

Este meio de cultura foi preparado do mesmo modo que o meio RPMI-I anteriormente descrito, apenas diferindo a adição de 10 % de FBS.

- **Soro fetal bovino (FBS) (F7524; Sigma-Aldrich Inc.)**

O FBS, previamente adicionado aos meios de cultura de ambas as linhas celulares, foi inativado a 56 °C durante 30 min. Em termos práticos, cada frasco contendo 500 mL foi inativado pelo calor, como descrito anteriormente, aliquotado e congelado a -20 °C.

- **Mistura de antibióticos (penicilina e estreptomicina) e antimicótico (anfotericina B) (A5955; Sigma-Aldrich Inc.)**

Aos meios de cultura de ambas as linhas celulares, completos e incompletos, adicionaram-se 100 U/mL da mistura comercial de antibióticos e antimicótico.

- **Solução de 40 mM ácido clorídrico (HCl) em Isopropanol**

Prepararam-se 250 mL desta solução num balão volumétrico adicionando 10 mL de HCl e fez-se com isopropanol até ao volume final de 250 mL.

- **Solução de MTT a 0,5 mg/mL**

A solução de MTT utilizada no ensaio de MTT foi preparada dissolvendo MTT em PBS a 0,5 mg/mL. Tratando-se de um reagente fotossensível, o seu armazenamento e manuseamento foi sempre efectuado ao abrigo da luz.

Anexo II: Resumo apresentado sob a forma de *poster* nas II Jornadas Ibéricas de Toxicologia

Avaliação do potencial tóxico da clomipramina e do hipericão em células HepG2 e Caco-2

Autores: Cátia Marques¹, Ana Martinho¹

Afiliação: ¹ CICS-UBI – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal.

Abstract

A clomipramina é uma dibenzazepina, pertencente ao grupo dos antidepressivos tricíclicos, que actua a nível dos transportadores de serotonina e de noradrenalina dos neurónios pré-sinápticos, inibindo a sua recaptação da fenda sináptica. Trata-se, por isso, de um fármaco indicado para o tratamento de depressão e síndromes obsessivo-compulsivos, entre outros.

O hipericão, ou erva de São João, é uma das plantas medicinais mais utilizadas, entre outras, no tratamento da depressão. A sua ingestão está associada a inúmeras interações farmacológicas, especialmente devido às acções exercidas ao nível da expressão dos citocromos P450 (CYP450), mais especificamente o CYP3A4. O CYP3A4 é responsável pelo metabolismo de uma grande parte dos fármacos existentes, incluindo a clomipramina e, sendo o hipericão um indutor desta enzima, pode interferir na metabolização de certos fármacos e consequente na duração do seu efeito farmacológico.

O objectivo deste trabalho foi determinar a citotoxicidade da clomipramina e/ou do hipericão, a diferentes concentrações e tempos de incubação, nas linhas celulares HepG2 e Caco-2.

Os resultados obtidos demonstraram, de um modo geral, que tanto a clomipramina como extracto de hipericão, assim como a sua incubação conjunta, podem ser citotóxicos em ambas as linhas celulares, dependendo da concentração e do tempo de incubação. De facto, a incubação das células HepG2 e Caco-2 com 200 µM de clomipramina originou um decréscimo bastante acentuado na viabilidade celular. No entanto, nas células HepG2, para períodos de incubação iguais ou superiores a 24 h, 10 µM de fármaco mostrou também ser uma concentração tóxica, enquanto, nas células Caco-2, esta concentração de fármaco é tóxica apenas após as 48 e as 72 h de incubação. A incubação das células com o extracto de hipericão mostrou uma citotoxicidade mais elevada para a concentração mais baixa de extracto (1µM) em ambas as linhas celulares, excepto para tempos de incubação de 12 horas. Na linha celular Caco-2, a viabilidade após 72 h de incubação com 10µM de extracto foi superior à mesma nos controlos, sugerindo um aumento na proliferação celular destas células promovido

pelo hipericão. Após a incubação com ambos os compostos, os resultados obtidos assemelham-se aos mesmos após a incubação com o hipericão, na medida em que, as células incubadas com 1 μ M clomipramina e 1 μ M de extracto de hipericão demonstraram um maior decréscimo na viabilidade celular que as incubadas com 10 μ M clomipramina + 10 μ M de extracto de hipericão. Para além disso, após 72 h de incubação com a maior concentração dos dois compostos, as células Caco-2 apresentaram uma maior viabilidade celular comparativamente aos controlos, sugerindo um aumento na proliferação destas células.

Palavras-Chave: Clomipramina; Hipericão; Caco-2; HepG2; Ensaio de MTT; Toxicidade.

Agradecimentos: Programa Operacional Regional do Centro 2007-2013 QREN (Programa “Mais Centro”) no âmbito do projeto com referência CENTRO-07-ST24-FEDER-002012, com o título “Therapeutic drug monitoring on age related diseases”; Programa COMPETE; Fundação para a Ciência e Tecnologia (PEst-OE/SAU/UI0709/2014). Os autores agradecem ainda à Dr^a Sara M. Silva por todo o auxílio prestado no laboratório.

Anexo III: Apresentação em *PowerPoint*[®] efectuada durante o estágio em Farmácia Hospitalar no sector de ambulatório sobre o fármaco sunitinib

Sunitinib



Mecanismo de acção

O sunitinib inibe múltiplos receptores da tirosina-cinase que estão implicados no crescimento e progressão metastática do cancro.

- receptores do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR α e PDGFR β)
- receptores do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3)
- receptor do factor das células estaminais (KIT)
- receptor Fms-like da tirosina-cinase3 (FLT3)
- receptor do factor estimulador de colónias (CSF-1R)
- receptor do factor neurotrófico derivado de células gliais (RET)

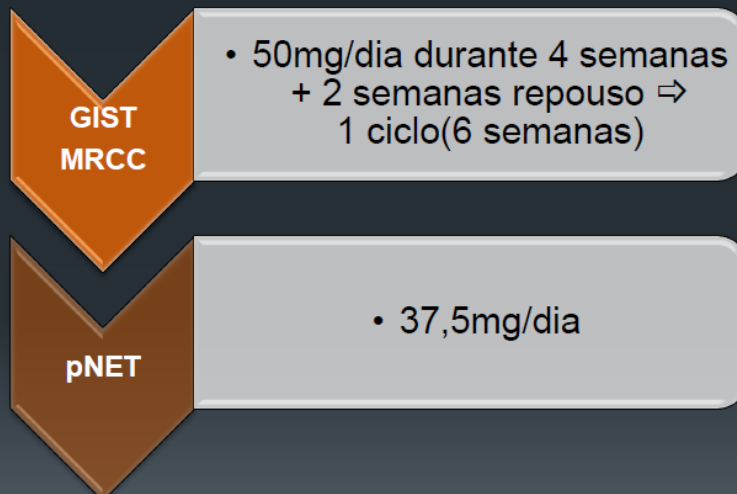
Indicações terapêuticas

- Tumor maligno do estroma gastrointestinal (GIST) – irressecáveis e/ou metastáticos (GIST) em adultos, após insucesso do tratamento com imatinib.
- Carcinoma de células renais metastático (MRCC)
- Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) – bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos.

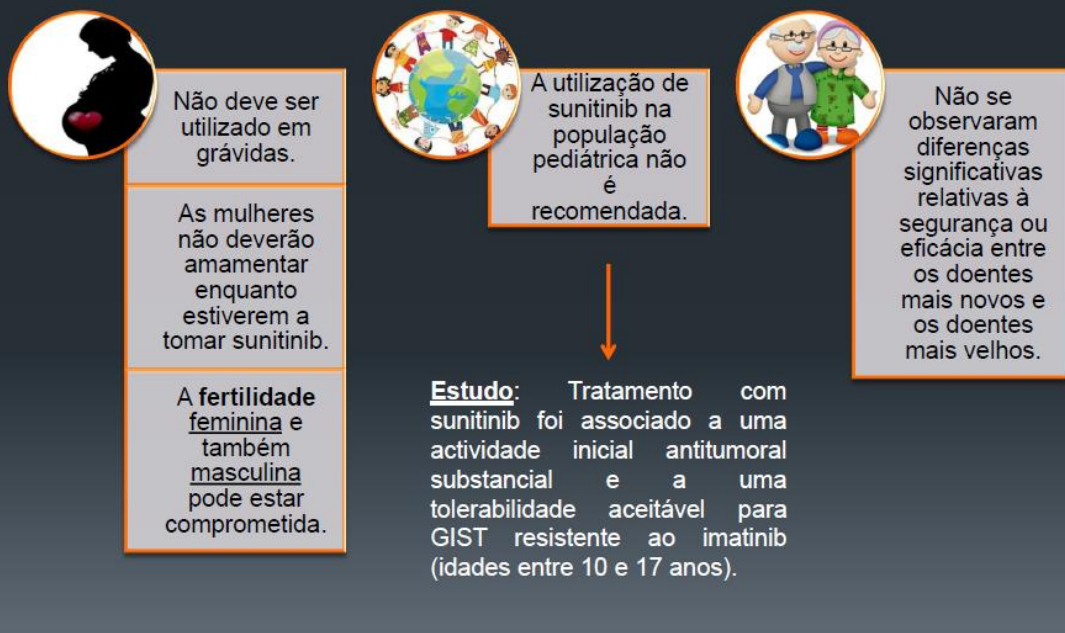
Não está aprovado para o cancro do pulmão nem para o cancro da mama.

Estudo: Sunitinib parece uma opção boa e segura para doentes com cancro da prostata hormonorrefratario e resistente à quimioterapia com docetaxel.

Posologia



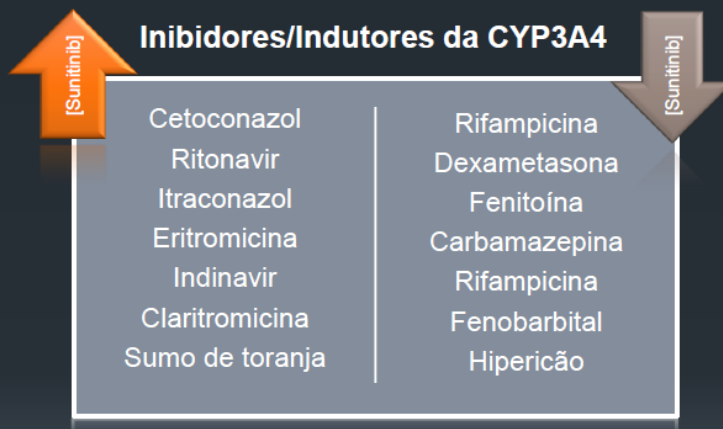
Populações Especiais



Efeitos adversos

Muitos frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
↓ Apetite	Xerostomia	Insuficiência cardíaca
Alteração paladar	Infecções	ICC
Alterações da coloração pele (substância amarela)	Embolia pulmonar	AVC
Descoloração do cabelo	Hemoptises	AIT
Epistaxis	Hemorragias	Insuficiência respiratória
Tonturas	Refluxo gastroesofágico	Perfuração GI
Perturbações GI	Esofagite	Dificuldade de cicatrização
Hipertensão	Insuficiência renal	Fístula
Hipotiroidismo	Hipoglicemia	Disfunção hepática
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Trombose venosa profunda	Colecistite
Perturbações hematológicas	Eczema	Hipertiroidismo

Interacções



Sunitinib + Bifosfonatos ⇒ ↑ risco de osteonecrose da mandíbula (via intravenosa)

Outras Características

- Pode ser tomado com ou sem alimentos.
- A imunização com vacinas vivas está contra-indicada durante o tratamento e até 6 meses depois de terminado o tratamento.

Bibliografia/Webgrafia

- Resumo das características do medicamento (RCM). Sunitinib (Sutent).
- Folheto Informativo. Sunitinib (Sutent).
- Katherine A. Janeway, et al. (2009). "Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib". *Pediatr Blood Cancer*; 52:767–771
- C. Kollmannsberger, et al. (2007). "Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects". *Canadian Urological Association Volume 1, Issue 2*.
- Schwandt A., Wood L. S., Rini B., Dreicer R. (2009). "Management of side effects associated with sunitinib therapy for patients with renal cell carcinoma". *OncoTargets and Therapy*;2 51–61
- E:\Sunitinib\Sunitinib (Sutent) Cancer Research UK.mht (acedido a 22/10/2014)
- E:\Sunitinib\Sunitinib or Everolimus First-Line for Kidney Cancer.mht (acedido a 22/10/2014)

Anexo IV: Trabalho efectuado durante o estágio em Farmácia Hospitalar sobre alguns alertas sobre medicamentos emitidos pelo INFARMED

Pesquisa de alertas do INFARMED relativamente a alguns medicamentos

Ácido Valpróico

O ácido valpróico é um antiepiléptico cuja utilização durante a gravidez aumenta o risco de ocorrência de malformações congénitas nos bebés, como descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM). No entanto, foram publicados novos estudos que apontam para um prolongamento dos problemas de desenvolvimento em algumas crianças. E como tal a agência inglesa (MHRA) salientou que estes dados devem constar no RCM dos medicamentos [1].

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) vai rever todos os estudos disponíveis sobre os benefícios e os riscos deste medicamento e emitirá recomendações relativamente à sua utilização durante a gravidez [1].

Ambroxol e Bromexina

A EMA iniciou a revisão da segurança da utilização do ambroxol, um medicamento expectorante que também é utilizado para o tratamento de dificuldades respiratórias em prematuros e recém-nascidos. Uma vez que a bromexina no organismo é convertida a ambroxol, esta revisão também contempla o estudo da bromexina [2].

O alerta que incitou esta revisão foi feito pela agência belga do medicamento, devido a um aumento da ocorrência de reacções alérgicas, incluindo reacções anafilácticas e reacções cutâneas graves. Além disso, a agência belga defende que no uso de ambroxol como expectorante em crianças com menos de 6 anos os benefícios não superam os riscos [2].

Bromocriptina

A EMA efectuou uma revisão de segurança da utilização de bromocriptina em mulheres após o parto para a prevenção ou supressão da lactação, não contemplando outros usos como na doença de Parkinson ou noutros casos de hiperprolactinémia. Esta revisão foi solicitada pela agência francesa (ANSM) devido à identificação de efeitos adversos raros graves ou fatais, como efeitos cardiovasculares (ataque cardíaco e acidente vascular cerebral), neurológicos (convulsões) e psiquiátricos (alucinações e episódios de mania). A agência francesa defende que os riscos não são superiores aos benefícios para esta indicação terapêutica, tendo em conta a existência de alternativas terapêuticas caso seja necessário [3, 4].

Após a análise de todos os dados, o PRAC emitiu algumas recomendações para a utilização mais segura deste medicamento. Assim a EMA e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) aconselham [5]:

- Apenas utilizar doses de 2,5 mg de bromocriptina oral na prevenção ou supressão da lactação em casos como morte neonatal ou caso a mãe esteja infectada por VIH;
- Não utilizar bromocriptina em situações que podem ser resolvidas com medidas não farmacológicas ou analgésicos, como por exemplo em casos de dor ou ingurgitamento mamário após o parto;
- A utilização deste fármaco é desaconselhada a doentes hipertensos, com histórico de doenças cardiovasculares ou distúrbios psiquiátricos;
- Monitorizar a pressão arterial durante o tratamento, especialmente no início. Caso durante o tratamento o doente experiencie fortes dores de cabeça, hipertensão ou dores no peito o tratamento deve ser interrompido e o doente deve ser visto por um médico.

Ferro

Os medicamentos contendo ferro são utilizados em situações de deficiência de ferro e em anemias. A revisão da segurança deste medicamento é relativamente à formulação intravenosa (I.V.) e foi efectuada por sugestão da agência francesa que verificou que após a administração deste fármaco existia um risco elevado da ocorrência de reacções alérgicas graves especialmente em mulheres grávidas [6].

Após a conclusão da revisão a EMA e o INFARMED redigiram uma série de conselhos relativamente ao ferro I.V. [6]:

- Pode levar à ocorrência de efeitos de hipersensibilidade graves que podem ser fatais;
- Não é aconselhada a utilização de uma dose teste para verificar a reacção hipersensível do doente;
- Os doentes devem ser monitorizados pelo menos até 30 minutos após a administração do fármaco;
- Todas as doses administradas devem ser monitorizadas, mesmo que antes não tenham ocorrido quaisquer problemas;
- O risco de aparecimento de reacções de hipersensibilidade é maior em doentes com histórico de alergias, doenças imunológicas, asma grave ou hipersensibilidade atópica;
- Não deve ser utilizado durante a gravidez, em casos excepcionais deve apenas ser utilizado no 2º ou 3º trimestres;
- A administração deve estar sempre a cargo de um profissional de saúde devidamente habilitado e deve ser efectuada em locais com equipamentos de reanimação;

- Caso ocorra alguma reacção alérgica a administração do fármaco deve ser imediatamente interrompida;
- Antes de iniciar este tratamento os doentes devem ser informados dos riscos de hipersensibilidade a que estão sujeitos e que devem procurar ajuda caso ocorra qualquer tipo de reacção.

Hidroxietilamido

O hidroxietilamido é um fármaco utilizado como expansor do volume em casos de hipovolémia ou choque hipovolémico. Por norma são utilizados em doentes críticos como doentes com sépsis, queimaduras ou durante as operações. A revisão da segurança deste medicamento foi requisita pela agência alemã depois dos resultados de alguns estudos comparativos entre o hidroxietilamido e os cristalóides. Depois de analisar estes e outros dados científicos o PRAC recomendou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) dos fármacos de hidroxietilamido. No entanto os titulares de AIM destes fármacos solicitaram uma reavaliação destas recomendações o que levou o PRAC apenas a restringir os casos em que este fármaco pode ser utilizado e a elaborar algumas recomendações [7, 8, 9].

Após a revisão da segurança efectuada pelo PRAC, a EMA e o INFARMED aconselham [10]:

- Apenas utilizar hidroxietilamido em situações de hipovolémia por perda aguda de sangue quando os cristalóides são insuficientes;
- Utilizar na menor dose eficaz durante o mínimo tempo possível que deve ser inferior a 24 horas;
- Durante a administração deste fármaco deve-se fazer uma monitorização hemodinâmica para que uma vez alcançados os níveis correctos se possa parar a administração;
- Efectuar a monitorização da função renal;
- Monitorizar de perto os parâmetros da coagulação em casos de administrações repetidas;
- Devido ao elevado risco de ocorrência de lesões renais e morte este fármaco não deve ser administrado a doentes com sépsis, queimaduras ou a doentes críticos;
- Estão contraindicados em doentes com insuficiência renal ou que fazem diálise e deve-se parar a sua administração caso surjam lesões renais;
- Estão contraindicados em doentes com coagulopatias graves e deve-se parar a sua administração caso surja algum indício de coagulopatia.

Hidroxizina

A hidroxizina é um medicamento utilizado para várias patologias, entre elas a ansiedade, pré-medicação cirúrgica e prurido. Devido a recentes dados de que este medicamento pode provocar alterações eléctricas cardíacas e arritmias a EMA deu início à

revisão da segurança dos medicamentos contendo estas substância. Os doentes que tomem esta medicação não devem deixar de o fazer até que a revisão esteja concluída e a EMA emita um parecer sobre esta [11].

Ibuprofeno

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteróide, sendo habitualmente utilizado para tratar a dor e situações inflamatórias e é geralmente utilizado numa gama de concentrações até aos 1200mg/dia. No entanto, o PRAC iniciou uma revisão da segurança deste medicamento quando utilizado sistemicamente em doses elevadas na ordem dos 2400mg/dia, devido aos riscos cardiovasculares possivelmente envolvidos. Além disto, será também avaliada a interacção entre este e entre doses baixas de ácido acetilsalicílico. Os doentes que estejam a fazer este tipo de medicação devem continuar até que esteja concluída a revisão e o PRAC emita um parecer sobre esta situação [12].

Metoclopramida

A metoclopramida é um medicamento utilizado para o tratamento de náuseas e vómitos, problemas da motilidade gastrointestinal ou para a preparação do doente para exames gastrointestinais. A EMA começou uma análise da segurança deste medicamento devido ao alerta por parte da ANSM relativamente à relação benefício-risco e aos efeitos adversos provocados por este medicamento [13].

Após a revisão a EMA e o INFARMED emitiram vários conselhos sobre a utilização deste fármaco:

- Apenas deve ser utilizado em situações agudas, no máximo até 5 dias de tratamento;
- Em adultos está indicada para a prevenção de náuseas e vómitos no pós-operatório, devido à quimioterapia ou devido a enxaquecas.
- Em crianças com idade superior a 1 ano este fármaco só deve ser utilizado como tratamento de segunda linha para as náuseas e vómitos no pós-operatório ou induzidas pela quimioterapia;
- Este fármaco está contraindicado em crianças com idades inferiores a 1 ano;
- A dose máxima é de 0,5 mg por quilograma, para adultos e crianças, sendo que nos adultos a dose habitual é de 10mg no máximo 3 vezes por dia e no caso das crianças é de 0,1 a 0,15mg por quilograma até 3 vezes por dia;
- Todas as dosagens de formulações líquidas orais superiores a 1mg/ml serão retiradas do mercado devido ao elevado risco de sobredosagem em crianças. Também serão retiradas do mercado as formulações intravenosas com dosagens superiores a 5mg/ml e os supositórios com uma dosagem de 20 mg. As formulações intravenosas ainda autorizadas devem ser administradas na forma de bólus lento de maneira a diminuir as reacções adversas;

- A administração deve ser efectuada através de uma seringa para que a dose administrada seja a mais correcta possível;
- São necessários cuidados especiais quando este fármaco é administrado a populações de risco devido aos efeitos adversos cardiovasculares, sobretudo no caso de administrações intravenosas;
- N próxima consulta médica deve ser efectuada uma revisão da prescrição dos doentes que façam este fármaco.

O RCM destes medicamentos será actualizado com todas estas recomendações [13].

Após serem divulgadas estas recomendações um titular de AIM solicitou uma nova avaliação dos dados à EMA, mas esta chegou às mesmas conclusões e manteve todas as recomendações anteriormente descritas [14].

Segundo esta avaliação da EMA a Comissão Europeia revogou as AIM das formulações líquidas orais com dosagens superiores a 1mg/ml. Em Portugal o INFARMED já revogou a AIM do único medicamento nestas condições a Metoclopramida Medinfar, 2,6 mg/ml, gotas orais, solução [15].

Ondansetron

O ondansetron é um anti-emético utilizado na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos induzidas pela quimioterapia ou após as cirurgias, podendo ser administrado por via oral, rectal ou parentérica [16].

Devido à MHRA foi efectuada uma revisão da posologia de ondansetron por via injectável. Após a revisão, concluiu-se que a dose única administrada de ondansetron por via injectável para o tratamento de náuseas e vômitos devido à quimioterapia ou radioterapia deve ser no máximo de 16mg em 15 minutos. No caso das administrações oral e rectal as posologias não se alteram [16].

Esta revisão posológica deve-se sobretudo ao prolongamento do intervalo QT dose dependente, que pode levar a torsades de pointes e pode ser fatal. Já estavam descritos estes efeitos secundários mas não se sabia a amplitude do prolongamento, no entanto devido aos estudos efectuados chegou-se à conclusão de que estes são dose dependentes daí esta alteração da posologia. No entanto, têm ocorrido cassos de prolongamento do intervalo QT torsades de pointes tanto m doses elevadas como em doses baixas [16].

Devido aos resultados desta revisão, o INFARMED emitiu um conjunto de advertências sobre o ondansetron [16]:

- Não ultrapassar a dose de máxima de 16mg em 15 minutos;
- Não administrar este medicamento a doentes com síndrome congénito do prolongamento do intervalo QT;
- Prudência aquando da administração a pessoas com factores de risco que possam levar ao prolongamento do intervalo QT, como insuficiência cardíaca congestiva;

- Antes da administração de ondansetron verificar os valores de potássio e magnésio, pois uma hipocaliemia ou hipomagnesiemia podem aumentar o risco de arritmias malignas;
- Verificar a possível interação com outros medicamentos que também levem a um aumento do intervalo QT.

Todas estas advertências serão colocadas no RCM e no folheto informativo deste medicamento [16].

Tiocolquicosido

O tiocolquicosido é um relaxante muscular utilizado no tratamento de problemas musculares dolorosos. A EMA iniciou a revisão da segurança da utilização deste medicamento por via oral e intramuscular devido aos dados experimentais obtidos pela Agência do Medicamento Italiana. Estes dados indicam que o tiocolquicosido é metabolizado a M2 ou SL59.0955 e que este metabolito pode causar aneuploidia durante a divisão celular. Após a revisão destes e de outros dados a EMA chegou à conclusão de que os níveis de M2 estão próximos dos níveis que provocam aneuploidia. A aneuploidia é um facto de risco podendo originar malformações fetais ou mesmo aborto espontâneo, problemas de fertilidade masculina ou aumento do risco de aparecimento de cancro [17].

Após esta revisão a EMA e o INFARMED aconselham que [17]:

- O tiocolquicosido sistémico só deve ser utilizado no tratamento adjuvante de contracturas musculares agudas em doenças vertebrais em adultos ou adolescentes a partir dos 16 anos;
- Não deve ser utilizado em tratamentos prolongados;
- Em administrações orais a dose não deve exceder os 8mg de 12 em 12 horas durante no máximo 7 dias sucessivos;
- Em administrações intramusculares a dose não deve exceder os 4mg de 12 em 12 horas durante 5 dias;
- Não deve ser administrado a mulheres grávidas, durante o aleitamento ou mulheres em idade fértil que não utilizem meios de contraceção;
- Caso o doente esteja a fazer este medicamento por via sistémica o médico deve rever a sua prescrição na próxima consulta.

Trimetazidina

A trimetazidina em Portugal está indicada para a profilaxia da angina de peito, embora que noutros países também esteja indicada para o tratamento de zumbidos, vertigens e desordens da visão. A revisão deste medicamento foi iniciada pelas autoridades francesas por estas considerarem que a eficácia deste fármaco não está bem demonstrada e devido a notificações de casos de problemas de locomoção, como remores e instabilidade da marcha [18].

Após a revisão deste medicamento a EMA e o INFARMED aconselham [18]:

- A trimetazidina deve ser apenas prescrita como terapêutica adjuvante de segunda linha para o tratamento da angina de peito;
- A trimetazidina não deve ser prescrita para o tratamento de acúfenos, vertigens ou problemas de visão;
- A trimetazidina não deve ser prescrita a doentes com insuficiência renal ou a doentes com Parkinson ou sintomas de parkinsonismo;
- Caso os doentes durante o tratamento tenham perturbações da locomoção a administração deste fármaco deve ser interrompida;
- É necessário um cuidado na prescrição deste fármaco a doentes com insuficiência renal moderada e a idosos, podendo ser necessária uma redução da dose;
- A terapêutica deste fármaco deve ser revista em todas as consultas.

Zolpidem

O zolpidem é um medicamento hipnótico com propriedades sedativas utilizado no tratamento de insónias graves ou que provocam ansiedade extrema. Este medicamento provoca sonolência e lentificação das reacções no dia seguinte à administração do medicamento, o que pode provocar acidentes aquando da execução de tarefas que exijam bastante atenção como condução ou manuseamento de maquinaria pesada. Devido a estes efeitos no dia seguinte à administração a EMA iniciou uma revisão dos dados de segurança deste medicamento [19].

Referências:

- 1 - Circular Informativa N.º 228/CD/8.1.7, de 15/10/2013.
- 2 - Circular Informativa N.º 093/CD/8.1.7, de 11/04/2014.
- 3 - Circular Informativa N.º 208/CD/8.1.6, de 06/09/2013.
- 4 - Circular Informativa N.º 143/CD/8.1.7, de 10/07/2014.
- 5 - Circular Informativa N.º 185/CD/ 8.1.7, de 21/08/2014.
- 6 - Circular Informativa N.º 151/CD/8.1.7, de 28/06/2013.
- 7 - Circular Informativa N.º 134/CD/8.1.7, de 14/06/2013.
- 8 - Circular Informativa N.º 170/CD/8.1.7, de 16/07/2013.
- 9 - Circular Informativa N.º 226/CD/8.1.7, de 11/10/2013.
- 10 - Circular Informativa N.º 235/CD/8.1.7, de 25/10/2013.
- 11 - Circular Informativa N.º 116/CD/8.1.7, de 09/05/2014.
- 12 - Circular Informativa N.º 136/CD/8.1.7, de 16/06/2014.
- 13 - Circular Informativa N.º 183/CD/8.1.7, de 30/07/2013.
- 14 - Circular Informativa N.º 237/CD/8.1.7, de 25/10/2013.

- 15 - Circular Informativa N.º 046/CD/8.1.7, de 26/02/2014.
- 16 - Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7, de 02/08/2012.
- 17 - Circular Informativa N.º 264/CD/8.1.7, de 22/11/2013.
- 18 - Circular Informativa N.º 140/CD/8.1.7, de 22/06/2012.
- 19 - Circular Informativa N.º 168/CD/8.1.7, de 15/07/2013.