



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Interações farmacológicas envolvendo a glicoproteína-P: o caso particular da digoxina

**Experiência profissionalizante na vertente de farmácia
comunitária, farmácia hospitalar e investigação**

Carla Alexandra Santos Diogo

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

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, junho de 2014

Para ti que estiveste sempre ao meu lado, incondicionalmente.

*“If you loved someone, you loved him,
and when you had nothing else to give, you still gave him love.”*

George Orwell, 1984

Agradecimentos

Em primeiro lugar, ao meu orientador Professor Gilberto Alves, pela paciência e perseverança. Apesar de todos os percalços e inconstâncias da minha parte, manteve-me moralizada e incentivada para terminar esta etapa académica. Obrigada por tudo.

À Dr.^a Olimpia Fonseca, que me acompanhou no estágio hospitalar, pela transmissão de conhecimentos e profissionalismo. A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, que me acolheu de braços abertos.

À Dr.^a Sara Leitão que me orientou durante o estágio na farmácia comunitária. Obrigada por ter acreditado em mim, pelo apoio e dedicação que me deu durante o estágio e oportunidades após essa etapa. Foi com enorme prazer que integrei a equipa da Farmácia Almofariz. Ao Dr. Jorge por me ter dado a possibilidade de fazer parte da sua equipa. E claro, à Sr.^a Emília, à Alexandra, à Inês, à Sarah, à Andreia e à Maria José, que me mostraram o que de melhor a farmácia tem para oferecer.

Aos meus colegas de curso pela companhia e amizade, que tornaram a Covilhã num segundo lar.

Aos meus pais, irmãos e avós, pelo apoio incondicional. Ao Ricardo por toda a ajuda, compreensão, carinho e companhia. Não podia ter encontrado melhor amigo.

Resumo

O presente relatório tem como objetivo descrever a minha experiência profissionalizante no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que abrangeu o estágio na farmácia comunitária, estágio na farmácia hospitalar e vertente de investigação. O documento encontra-se dividido em três capítulos, cada um correspondendo a cada uma das vertentes acima referidas.

O primeiro capítulo corresponde ao estágio na farmácia comunitária que decorreu na Farmácia Almofariz localizada na Costa de Caparica, cujo principal objetivo foi o primeiro contacto com a prática farmacêutica na farmácia de oficina. Ao longo do capítulo são descritas as atividades desempenhadas na farmácia, o circuito do medicamento desde a sua receção à sua cedência, bem como o papel e responsabilidades do farmacêutico junto da comunidade.

O segundo capítulo concerne o estágio em Farmácia Hospitalar realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira. Neste capítulo descrevo todas as atividades exercidas e competências dos farmacêuticos nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, desde a aquisição, armazenamento, controlo, produção, dispensa e distribuição de medicamentos; o aconselhamento a profissionais de saúde e utentes; e a promoção do uso seguro, eficaz e racional de medicamentos.

O terceiro capítulo diz respeito à vertente de investigação, onde foram analisadas interações farmacológicas envolvendo a glicoproteína-P, tendo como foco o caso particular da digoxina. Atualmente, é comum encontrar doentes polimedicados, pelo que é fundamental a consciencialização para a possibilidade da ocorrência de interações farmacológicas entre dois ou mais fármacos. A glicoproteína-P é um transportador de efluxo cuja função biológica principal é a excreção de xenobióticos do organismo. Existe uma grande variedade de fármacos substratos, inibidores ou indutores da glicoproteína-P, que quando coadministrados podem originar interações farmacológicas importantes. O presente estudo pretende analisar casos descritos na literatura de interações farmacológicas envolvendo a glicoproteína-P, particularmente interações entre a digoxina (um substrato conhecido da glicoproteína-P) e outros substratos, inibidores ou indutores deste transportador.

Palavras-chave

Farmácia comunitária, farmácia hospitalar, interações farmacológicas, digoxina, glicoproteína-P.

Abstract

This report aims to describe my experience within the Master degree in Pharmaceutical Sciences, which included the internship in the community pharmacy, hospital pharmacy internship and the research component. The document is divided into three chapters, each one corresponding to each aspect mentioned above.

The first chapter corresponds to the internship in community pharmacy held in Farmácia Almofariz, located in Costa de Caparica, which main objective was the first contact with the pharmacy practice. Throughout the chapter, it is described the activities performed in the pharmacy, the medicament circuit, as well as the pharmacist's role and responsibilities in the community.

The second chapter concerns the internship in Hospital Pharmacy held in the Pharmaceutical Services at Cova da Beira Hospital. In this chapter it is described the activities and competences performed by pharmacists in hospital pharmaceutical services, such as the acquisition, storage, control, production, dispensing and distribution of medicaments; the advice to health professionals and patients; and the promotion of safe, effective and rational use of medicines.

The third chapter concerns the investigation component, where were analyzed drug interactions involving P-glycoprotein, focusing on the particular case and digoxin. Currently, it is common to find polymedicated patients, so it is crucial the awareness of the possibility of pharmacological interactions between two or more drugs. The P-glycoprotein is an efflux transporter, which the main biological function is the excretion of xenobiotics from the body. There is a wide variety of substrates, inhibitors or inducers of P-glycoprotein and when coadministered can cause significant drug interactions. This study aims to analyze cases described in the literature concerning drug interactions involving P-glycoprotein, particularly drug interactions between digoxin (a known P-glycoprotein's substrate) and other substrates, inhibitors or inducers of this transporter.

Keywords

Community pharmacy, hospital pharmacy, drug interactions, digoxin, glycoprotein-P.

Índice

Capítulo 1 - Farmácia Comunitária	1
1.1 Introdução	1
1.2 Organização e estrutura da farmácia	1
1.2.1 Espaço exterior	2
1.2.2 Espaço físico interior.....	2
1.2.3 Recursos humanos	4
1.2.4 Equipamento tecnológico	5
1.3 Informação e documentação científica.....	6
1.4 Medicamentos e outros produtos de saúde	7
1.4.1 Definições.....	7
1.4.2 Localização na farmácia.....	8
1.4.3 Sistemas de classificação.....	8
1.5 Aprovisionamento e armazenamento	9
1.5.1 Pedidos de encomenda e seleção de fornecedores.....	9
1.5.2 Armazenamento	10
1.5.3 Devoluções.....	11
1.6 Interação farmacêutico-utente-medicamento	11
1.6.1 Farmacovigilância	13
1.7 Dispensa de medicamentos	13
1.7.1 Medicamentos sujeitos a receita médica.....	13
1.7.2 Cedência de um medicamento sujeito a receita médica em urgência.....	15
1.7.3 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes	16
1.7.4 Subsistemas de saúde e entidades participadoras.....	17
1.8 Automedicação.....	17
1.9 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	18
1.9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	18
1.9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial	19
1.9.3 Produtos dietéticos infantis	20
1.9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (Nutracêuticos).....	22
1.9.5 Medicamentos de uso veterinário.....	23
1.9.6 Dispositivos médicos	23
1.10 Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Almofariz	23
1.10.1 Parâmetros antropométricos	24
1.10.2 Pressão arterial	24
1.10.3 Medição de parâmetros bioquímicos	25
1.11 Preparação de medicamentos	26
1.12 Contabilidade e gestão	27
1.12.1 Envio de receituário.....	27
1.12.2 Reembolso das participações.....	28
1.13 Bibliografia	29

Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar	32
2.1 Introdução	32
2.2 Organização dos Serviços Farmacêuticos	32
2.3 Logística	33
2.3.1 Seleção	34
2.3.2 Sistemas e critérios de aquisição	35
2.3.3 Receção e conferência de produtos adquiridos	36
2.3.4 Armazenamento	38
2.3.5 Sinalética	39
2.4 Distribuição	39
2.4.1 Distribuição clássica	40
2.4.2 Reposição por <i>stocks</i> nivelados	40
2.4.3 Distribuição individual em dose unitária	41
2.4.4 Distribuição a doentes em ambulatório	44
2.4.5 Medicamentos sujeitos a controlo especial: estupefacientes e psicotrópicos e hemoderivados em ambiente de ambulatório	47
2.5 Farmacotecnia	49
2.5.1 Preparação de citotóxicos injetáveis e medicamentos biológicos	50
2.5.2 Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis	53
2.5.3 Preparação de manipulados não estéreis	55
2.5.4 Reembalagem de medicamentos orais Sólidos	56
2.6 Comissões Técnicas	57
2.6.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica	57
2.7 Farmacovigilância	58
2.7.1 Farmacovigilância Ativa	58
2.8 Informação aos Profissionais de Saúde	58
2.9 Ensaio Clínicos	59
2.10 Qualidade	59
2.11 Outras Atividades	60
2.12 Bibliografia	61
Capítulo 3 - Interações farmacológicas envolvendo a glicoproteína-P: o caso particular da digoxina	63
3.1 Introdução	63
3.1.1 Glicoproteína-P	64
3.1.2 A glicoproteína-P e a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos	67
3.1.3 Inibidores da glicoproteína-P	68
3.1.4 Substratos da glicoproteína-P	70
3.1.5 Interações fármaco-fármaco envolvendo a glicoproteína-P	71
3.1.6 Digoxina	72
3.2 Objetivos	77
3.3 Métodos	78
3.4 Resultados	79

3.4.1 Casos Clínicos	79
3.4.2 Estudos clínicos	82
3.5 Discussão	100
3.6 Conclusão	105
3.7 Bibliografia	106
Anexos	109
Anexo 1 - Exemplo de receita eletrônica.	109
Anexo 2 -Exemplo de receita manual.	110
Anexo 3 -Lista de situações passíveis de automedicação	111
Anexo 4 -Competências dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.....	113
Anexo 5 - Impresso para justificação clínica da AUE.....	114
Anexo 6 - Impresso de uso obrigatório para o requerimento de AUE.....	115
Anexo 8 - Impresso de uso de Hemoderivados	117
Anexo 9 - “Anexo X”, livro de requisições de MEP	119
Anexo 10 - Competências da CFT	120

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Esquema geral da Farmácia Almofariz e localização dos medicamentos/ produtos de saúde.	3
Figura 1.2 - Exemplo de classificação ATC.	8
Figura 1.3 - Processo de cedência de medicamentos ao utente.	15
Figura 1.4 - Registo de cedência de psicotrópicos no sistema Sifarma 2000.	16
Figura 1.5 - Composição do leite materno ao longo do tempo.	20
Figura 1.6 - Composição do leite materno durante cada mamada.	21
Figura 3.1 - Localização da glicoproteína-P no corpo humano (7).	64
Figura 3.2 - A glicoproteína-P: a) representação esquemática da glicoproteína-P vista do espaço extracelular. O N- e C-terminal são simbolizados pelo arco azul e verde, respetivamente (9); b) modelo estrutural da glicoproteína-P (17).	66
Figura 3.3 - Modelos propostos para explicar o mecanismo de efluxo da glicoproteína-P: (a) modelo poroso; (b) Modelo flipase; e (c) modelo do aspirador a vácuo hidrofóbico (18).	66
Figura 3.4 - A glicoproteína-P e a sua influência na absorção, distribuição e eliminação (11).	67
Figura 3.5 - Consumo de digoxina e outros cardiotónicos em Portugal, ente 2003 e 2011. *Número de embalagens vendidas (31).	73
Figura 3.6 - Estrutura química da digoxina (3).	73
Figura 3.7 - Características dos voluntários do ensaio clínico (48)	87
Figura 3.8 - Características gerais dos voluntários (49).	89
Figura 3.9 - Esquema do estudo para avaliar interação entre os fármacos ticagrelor e digoxina (49).	89
Figura 3.10 - Características gerais dos voluntários do estudo (50).	90
Figura 3.11 - (a) Biopsia duodenal (ponta de vilus, x40) imunomarcada para glicoproteína-P antes da administração de rifampicina. (b) biopsia duodenal (ponta de vilus, x40) imunomarcada para glicoproteína-P após 9 dias da administração de rifampicina (600 mg) obtida do mesmo indivíduo (51).	93
Figura 3.12 - Descrição dos voluntários do estudo " <i>Effect of goldenseal (Hydrastis canadensis) and kava kava (Piper methysticum) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans</i> " (55).	98

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Composição do quadro da farmácia.	4
Tabela 1.2 - Definição de conceitos.	7
Tabela 1.3 - Tipos de Leite e Características (33).	22
Tabela 1.4 - Valores de referência de IMC.	24
Tabela 1.5 - Definição e classificação da pressão sanguínea (38).	25
Tabela 1.6 - Valores de referência da glicemia capilar (40).	25
Tabela 1.7 - Valores de referência do colesterol total e triglicéridos (41)	26
Tabela 2.1 - Armezéns dos Serviços Farmacêuticos.	33
Tabela 2.2 - Estimativa de consumo de acordo com a regularidade de consumo (4).	36
Tabela 3.1 - Inibidores da glicoproteína-P e as suas gerações (2, 16, 24, 25).	69
Tabela 3.2 - Substratos, inibidores e indutores da glicoproteína-P (3).	71
Tabela 3.3 - Classificação e sintomas de intoxicação por digoxina (34).	75
Tabela 3.4 - Características dos doentes incluídos no estudo (44).	83
Tabela 3.5 - Medicamentos coadministrados com digoxina a, e sua classificação em duas categorias: fármacos com efeitos sobre a farmacocinética de digoxina bem documentados <i>in vivo</i> ; e os inibidores da glicoproteína-P com efeitos na farmacocinética da digoxina documentados <i>in vitro</i> (44).	83
Tabela 3.6 - Valores de concentração plasmática de digoxina obtidos para doentes coadministrados ou não com inibidores da glicoproteína-P (44).	84
Tabela 3.7 - Resultados do estudo <i>Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs</i> (45).	85
Tabela 3.8 - Dados farmacocinéticos da concentração plasmática de digoxina administrada em dose intravenosa única na ausência e presença de verapamil (46).	85
Tabela 3.9 - Dados farmacocinéticos da excreção renal da digoxina administrada intravenosamente em dose única na ausência e presença de verapamil (46).	86
Tabela 3.10 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina, antes e após coadministração de talinolol (oral ou intravenoso) (47).	87
Tabela 3.11 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina no <i>steady-state</i> sem e com coadministração de atorvastatina (48).	88
Tabela 3.12 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina na presença e na ausência de ticagrelor (49).	90
Tabela 3.13 - Farmacocinética da digoxina sozinha (Dg) e com diltiazem (Dg+Dt) (50).	91

Tabela 3.14 - Parâmetros farmacocinéticos após administração de 1 mg de digoxina oral ou intravenoso antes e durante a coadministração de rifampicina (600mg) (51).	92
Tabela 3.15 - Efeito da eritromicina e claritromicina na farmacocinética da digoxina e clearance de creatinina (52).	94
Tabela 3.16 - Características dos doentes que participaram no estudo, farmacoterapia regular antes da admissão hospitalar e fármacos adicionados após hospitalização (53).	95
Tabela 3.17 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina antes da administração de claritromicina (53).	95
Tabela 3.18 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina, após a administração de claritromicina (53).	96
Tabela 3.19 - Características dos doentes (54).	97
Tabela 3.20 - Número de inibidores da glicoproteína-P coadministrados com a digitoxina ou a digoxina (54).	97
Tabela 3.21 - Parâmetros farmacocinéticos antes e depois de administrar outros fármacos/suplementos (55).	99
Tabela 3.22 - Compilação das concentrações de digoxina plasmática das situações de intoxicação descritas nos casos clínicos.	101
Tabela 3.23 - Resumo das conclusões dos estudos clínicos analisados.	102

Lista de Acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
AT	Assistente Técnica
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> - Anatômica, Terapêutica e Química
AUC	<i>Area under de curve</i> (Área sob a Curva)
AUE	Autorização de Utilização Especial
BCD	<i>Biopharmaceutics Classification System</i> (Sistema de Classificação Biofarmacêutica)
BHE	Barreira hemato encefálica
BNF	<i>British National Formulary</i>
BPF	Boas Práticas para a Farmácia Comunitária
CA	Conselho de Administração
CCI	Comissão de Controlo de Infeções
CES	Comissão de Ética na Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE
CIM	Centro de Informação de Medicamentos
CLCR	<i>Clearance</i> Renal de Creatinina
CMA	Complexo <i>Mycobacterium avium</i>
C _{max}	Concentração máxima
CRD	<i>Clearance</i> Renal da Digoxina
CT	Comissão Transfusional
CYP450	Citocromo P450
DCI	Denominação Comum Internacional
DCU	Cedência de Urgência
DL	Decreto - Lei
DT	Diretor Técnico
ECG	Eletrocardiograma
EGD	Esofagogastroduodenoscopia
FA	Farmácia Almofariz
FC	Farmácia Comunitária
FH	Farmácia Hospitalar
FNHM	Formulário Nacional Hospitalar de Medicamentos
gp-P	Glicoproteína-P
HEPA	Filtro " <i>High-Efficiency Particulate Air</i> "
HVC	<i>Hydrophobic Vacuum Cleaner</i> (modelo do aspirador de vácuo hidrofóbico)
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
IRSS	Inibidor da Recaptação Seletivo da Serotonina
IV	Intravenosa
JCI	<i>Joint Comission International</i>
MDR	<i>Multidrug Resistance</i> (resistência a múltiplos fármacos)
MDR-1	<i>Multidrug Resistance-1 gene</i> (gene 1 de resistência a múltiplos fármacos)
MEP	Medicamento Estupefaciente ou Psicotrópico

MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NP	Nutrição Parentérica
OTCs	<i>Over The Counter</i> (medicamentos de venda livre)
PT	Prontuário Terapêutico
PVP	Preço de venda ao público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SEC	Serviço de Ensaio Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Serviço Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TDT	Técnico Diagnóstico e Terapêutica
TGI	Trato Gastrointestinal
T _{max}	Tempo ao qual se atinge a concentração máxima
UAVC	Unidade Acidente Vascular Cerebral
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1 - Farmácia Comunitária

1.1 Introdução

A Farmácia Comunitária (FC) é uma das portas de acesso ao Sistema de Saúde. É um local de prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade. O principal objetivo da farmácia comunitária é a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos da sua utilização e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos de modo a que possa ser reduzida a elevada morbidade e mortalidade associada aos medicamentos (1).

Portugal tem uma das melhores redes de farmácia da Europa, com o melhor sistema de assistência farmacêutica às populações, ao mais baixo custo. As farmácias portuguesas são unidades enquadradas no sistema nacional de prestação de cuidados de saúde, com direção técnica permanente de farmacêuticos, e prestam os seus serviços à comunidade 24 horas por dia, 365 dias por ano (2).

Em todas as circunstâncias, mesmo fora do exercício da sua atividade profissional, o farmacêutico deve proceder de modo a prestigiar o bom nome e a dignidade da profissão farmacêutica, cuja atividade tem como objetivo essencial a pessoa do doente (3).

No exercício da sua profissão o farmacêutico como profissional de saúde desenvolve atividades que contribuem para a salvaguarda da Saúde Pública da comunidade no âmbito da promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento (4). É o profissional apto a prestar todos os esclarecimentos e aconselhamento à população, desde as interações medicamentosas, contraindicações e reações adversas à seleção do fármaco mais adequado, bem como a capacidade de despistar de forma precoce e identificar sinais de alerta. Tem um papel dinâmico na educação em saúde da população, com a capacidade de sensibilizar para a importância da adoção de estilos de vida saudáveis e utilização racional dos fármacos (5). O farmacêutico, regra geral, é o último profissional de saúde que o utente tem contacto antes de iniciar a farmacoterapia, pelo que se torna responsável pela qualidade de vida do utente (6).

O meu estágio na farmácia comunitária decorreu entre 4 de Fevereiro e 3 de Maio de 2013, na Farmácia Almofariz, localizada na Costa de Caparica, e sob supervisão da direção técnica da Dr.^a Sara Leitão. Este relatório descreve as atividades e conhecimentos adquiridos durante esse período.

1.2 Organização e estrutura da farmácia

A farmácia Almofariz (FA) está localizada na Costa de Caparica, no centro da cidade, num local de fácil acesso à população da localidade. Esta encontra-se num piso térreo garantindo a acessibilidade de todos os utentes. O seu horário de funcionamento é das 9h00 às 20h00 horas, exceto durante os meses de julho e agosto (verão) que se estende até às 22h00

horas. O alargamento de horário durante os meses de verão serve para fazer face ao aumento do número de utentes turistas, uma vez que esta farmácia se encontra numa zona balnear privilegiada. O serviço noturno é rotativo entre as farmácias da zona, sendo que nesses dias a farmácia encontra-se de serviço 24 horas.

Relativamente à sua organização, funcionamento e gestão do espaço físico e recursos humanos, a FA segue a normas descritas no manual de *Boas Práticas para a Farmácia Comunitária* (BPF), e rege-se pela legislação em vigor, nomeadamente o *Regime Jurídico de Farmácias de Oficina, Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto*.

1.2.1 Espaço exterior

No exterior, a farmácia está identificada por um letreiro “Farmácia Almofariz”, e por uma “cruz verde”, que se encontra iluminada durante o horário de funcionamento, e à noite nos dias em que a farmácia se encontra de serviço. Existe também uma placa com o nome do diretor técnico no exterior.

A farmácia possui vitrinas, onde estão expostas montras profissionais, que expõem produtos de cuidados de saúde (que mudam consoante os períodos sazonais) e contemplam informações/recomendações aos utentes. Estas referem-se ao regime das farmácias de serviço do município, horário de funcionamento e contactos da farmácia.

Durante o serviço noturno, o atendimento é realizado num postigo próprio, de modo a garantir a segurança dos farmacêuticos.

1.2.2 Espaço físico interior

O interior da farmácia é composto pela zona de atendimento ao utente, área de receção de encomendas e armazém, laboratório, copa, gabinete e instalações sanitárias.

A zona de atendimento abrange a sala de espera/atendimento, e dois gabinetes de atendimento. Neste espaço encontram-se (i) cinco balcões de atendimento; (ii) uma balança para medição do peso corporal, altura e IMC (índice de massa corporal) (iii) cadeiras onde os utentes podem esperar pela sua vez, (iv) expositores de produtos de parafarmácia e dermocosmética (Figura 1.1). Cada balcão está equipado com um computador, uma impressora fiscal, um leitor ótico de código de barras e um terminal multibanco. Nesta área é garantido um ambiente profissional, calmo que assegura a privacidade dos utentes (1).

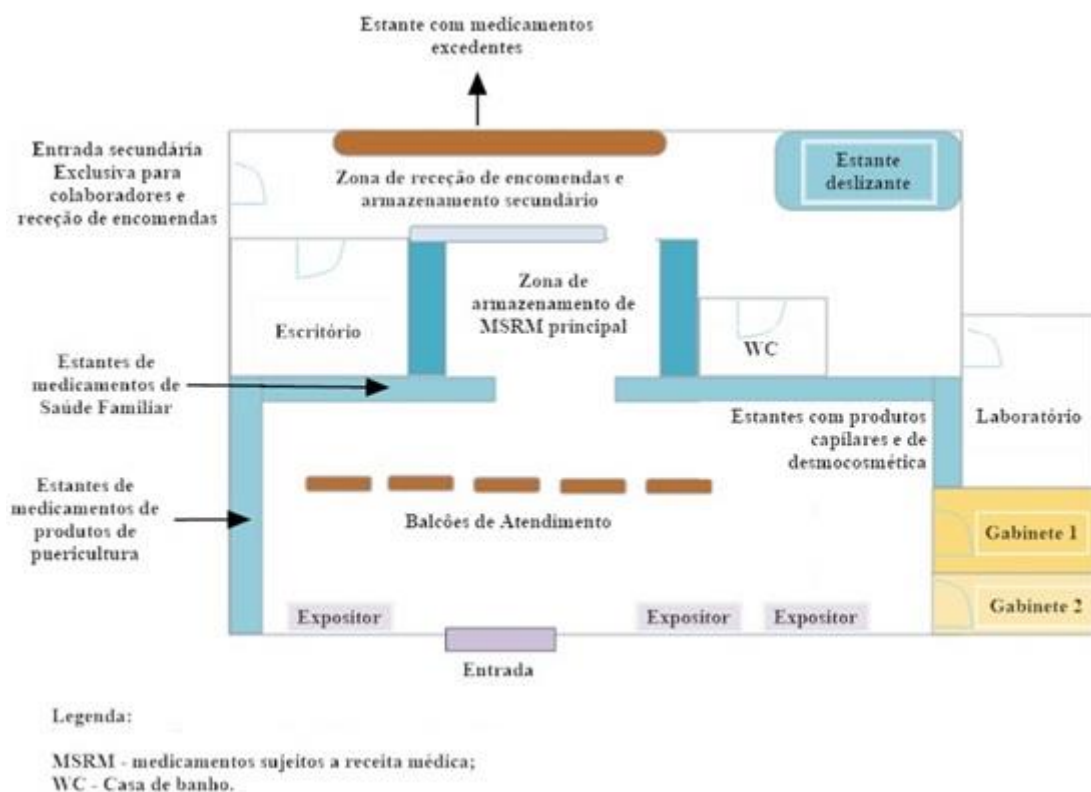


Figura 1.1 - Esquema geral da Farmácia Almofariz e localização dos medicamentos/produtos de saúde.

Os gabinetes de atendimento são separados fisicamente da zona de atendimento, assegurando maior confidencialidade ao utente, evitando perturbações que possam afetar a comunicação entre o farmacêutico e o utente (1). Nos gabinetes de atendimento realizam-se as consultas de nutrição, podologia, fisioterapia e cessão tabágica, medição da pressão arterial, administração de injeções intramusculares e vacinas que não constam no Plano Nacional de Vacinação, testes bioquímicos de glicemia capilar, colesterol total, triglicéridos e testes de gravidez.

A área de receção de encomendas está equipada com computadores ligados a leitores óticos. Nesta área, procede-se à entrada de medicamentos na farmácia, onde são conferidos com as respetivas faturas. Neste processo podem ocorrer devoluções de medicamentos às respetivas entidades fornecedoras.

No armazém são armazenados os medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Existem prateleiras principais, onde se encontram a maior parte dos produtos, e prateleiras secundárias, onde são conservados os medicamentos em excesso de *stock*, que não têm lugar nas prateleiras principais.

O laboratório é um espaço equipado e preparado para a preparação de medicamentos manipulados, cumprindo os requisitos propostos pelo BPF.

A copa é um espaço que tem como objetivo proporcionar pequenas pausas durante o horário de trabalho. Para além disso, esta zona permite que a equipa da FA possa lanchar ou almoçar. Está equipada com um pequeno frigorífico exclusivo para alimentos (nunca são

armazenados quaisquer medicamentos ou outros produtos de saúde) e um micro-ondas. Por último, tem disponíveis alguns cabides destinados a pendurar o vestuário dos colaboradores.

Quanto ao escritório, este encontra-se separado fisicamente da farmácia, e destina-se ao trabalho administrativo. É o local onde se realizam as notas de encomenda, se estabelecem os contactos com os armazenistas e se reúne com os delegados de saúde.

Por fim, as instalações sanitárias têm uma localização de difícil acesso aos utentes, todavia, é disponibilizada aos utentes sempre que necessário.

1.2.3 Recursos humanos

A equipa da FA é constituída pelos proprietários da farmácia, diretora técnica, duas farmacêuticas, duas técnicas de farmácia, duas auxiliares de farmácia, um auxiliar de limpeza, um podologista, uma nutricionista, e uma fisioterapeuta (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 -Composição do quadro da farmácia.

Profissional	Função Gerais
Proprietários	Gestão da farmácia Responsável pelas compras Gestão de recursos humanos
Diretora Técnica	Funções de farmacêutica e Diretora Técnica Gestão de <i>stock</i> , geração e pedidos de encomendas Atendimento Aconselhamento Administração de injetáveis Determinação de parâmetros biológicos
Farmacêuticas Substitutas	Funções de farmacêutica Atendimento Aconselhamento Determinação de parâmetros biológicos Gestão de <i>stocks</i> Consultas de cessão tabágica Administração de medicação
Técnicas de Farmácia	Atendimento Aconselhamento Determinação de parâmetros biológicos Gestão de <i>stocks</i> Gestão de validades Divulgação de informações e formações à equipa da farmácia Faturação e receituário
Auxiliares de farmácia	Receção de encomendas Regularização de devoluções e notas de crédito Gestão de <i>stocks</i> Responsável pelo armazenamento de medicamentos
Podologista, nutricionista, Fisioterapeuta	Colaboradores externos, mas que realizam serviços de saúde na FA.
Auxiliar de limpeza	Responsável pela limpeza e manutenção da farmácia

Em geral, os recursos humanos são vitais para o bom funcionamento das organizações. Ao considerar o contexto de uma farmácia, estes ganham um papel de maior importância, uma vez que a relação comercial baseia-se num modelo de atendimento personalizado, no qual se deve garantir sempre um equilíbrio entre os propósitos comerciais e a missão social junto da população que serve (6). Os colaboradores da farmácia devem ter conhecimentos, atitudes e habilidades adequadas às suas funções. Estes criam a ponte entre o utente e o acesso ao

medicamento, pelo que devem garantir as melhores condições de armazenamento de produtos farmacêuticos e promover o seu uso correto, racional e seguro, respondendo às necessidades dos utentes, contribuindo para a melhoria da saúde da população em geral. A constituição dos recursos humanos da farmácia Almojariz encontra-se descrita na Tabela 1.1.

O cargo de direção técnica é assegurado em permanência e exclusividade por uma farmacêutica, Dr.^a Sara Leitão, cumprindo as suas funções de forma independente, técnica e deontologicamente, do proprietário da farmácia (7). Além de delegar, supervisionar e avaliar as tarefas de cada colaborador, cabe ao Diretor Técnico (DT): (i) assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; (ii) garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; (iii) promover o uso racional do medicamento; (iv) assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que não a apresentam em casos devidamente justificados; (v) garantir que os medicamentos e os demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; (vi) garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; (vii) assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; (viii) zelar para que a equipa da farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; (ix) verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; (x) assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica (7). Em caso de ausência do DT, estas funções são assumidas pelas farmacêuticas adjuntas.

De acordo com o manual de BPF, o farmacêutico é o “profissional de saúde de formação avançada na manipulação de medicamentos, no processo de uso dos medicamentos e na avaliação dos seus efeitos”, e deve “manter-se informado a nível científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente”. O farmacêutico exerce a sua atividade sob a supervisão e orientação do DT (ou adjunto). As atividades que são exclusivas do farmacêutico encontram-se definidas e descritas no manual de BPF, e correspondem: (i) ao contacto com outros profissionais de saúde; (ii) controlo de psicotrópicos e estupefacientes; (iii) cedência de medicamentos; (iv) seguimento farmacoterapêutico; (v) contacto com os centros de informação dos medicamentos; (vi) gestão da formação dos colaboradores; (vii) gestão das reclamações (1).

1.2.4 Equipamento tecnológico

Com o avanço da tecnologia, os sistemas informáticos e digitais tornaram-se fundamentais para dar resposta às necessidades da farmácia, nomeadamente atendimento ao utente e gestão de *stocks*. A FA está equipada com *software Sifarma 2000*. No que concerne à gestão de *stocks* permite controlar os produtos desde da sua entrada até à sua saída, como por exemplo, a gestão de *stocks* mínimos e máximos, na verificação de prazos de validade, na geração de encomendas e na etiquetagem. Relativamente à cedência de um produto ao utente, o sistema permite vários tipos de venda, de acordo com o tipo de utente e o tipo de organismo participante do utente; permite imprimir etiquetas de prescrição para o receituário; e

possibilita também consultar contraindicações e interações medicamentosas da venda que se esta a efetuar.

Para garantir a maior segurança de todos os colaboradores e utentes, a FA encontra-se equipada com um sistema de vigilância e segurança permanente, com câmaras de som e imagem em todas as zonas da farmácia. Adicionalmente, contém um sistema de alarme de intrusão, o qual é acionado fora do horário de serviço.

1.3 Informação e documentação científica

Na farmácia comunitária, como qualquer outra área de saúde, é importante uma atualização contínua dos conhecimentos, não só para assegurar uma boa prática farmacêutica, bem como para satisfazer a crescente procura de informação por parte dos utentes. Hoje em dia, os farmacêuticos são confrontados com diversas situações relacionadas com medicamentos, como regimes terapêuticos ou doses, reações adversas, interações, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos novos ou novas formas de apresentação, medicamentos de outros países, entre outras.

As fontes de informação podem ser classificadas em primárias, secundárias ou terciárias. As fontes primárias são consideradas a “matéria-prima” da informação, e correspondem a, por exemplo, artigos publicados em revistas da especialidade, ensaios clínicos e estudos de caso. São uma fonte de informação importante para os profissionais de saúde para se manterem informados sobre as novidades. As fontes secundárias correspondem a bases de dados, sendo os “portais” de acesso a fontes de informação primárias. Exemplos destas fontes incluem os serviços de indexação com informação sobre referências bibliográficas, como o *PubMed*¹. As fontes terciárias representam uma compilação das fontes primárias e secundárias, resumem e interpretam a informação existente. É, provavelmente, a fonte de informação mais usada na farmácia comunitária e corresponde a, por exemplo, artigos de revisão e livros de referência (8).

A informação na farmácia pode ser obtida em papel (de modo convencional) ou eletronicamente, e os profissionais de saúde devem ter a capacidade de adquirir a informação mais correta, atualizada e em tempo útil. Para tal, é necessário que conheçam e estejam familiarizados com as diversas fontes de informação que dispõem na farmácia para que consigam compara-las e identificar as vantagens e desvantagens de cada uma, de modo a identificar rapidamente a fonte de informação de eleição para responder a uma determinada necessidade. Durante o atendimento ao utente, o acesso mais comum é através do computador, pois permite que o farmacêutico não tenha que se deslocar à biblioteca da farmácia.

Por lei, as farmácias comunitárias são obrigadas a ter na sua biblioteca: (i) a *Farmacopeia Portuguesa* e os seus suplementos (7); (ii) o *Formulário Galénico Português*; (iii) o regime geral de preços e manipulações; (iv) e o *Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos* (9). De acordo com o BPF, no momento da cedência do medicamento são consideradas fontes de acesso

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

obrigatório o *Prontuário Terapêutico* (PT) e o *Resumo das Características do Medicamento* (RCM) (1). Outras fontes complementares recomendadas para consulta na farmácia são *Martindale, the Extra Pharmacopeia*; *British National Formulary* (BNF); e *Epocrates online* (1). Qualquer uma destas publicações pode ser consultada em papel ou digitalmente. Outras fontes de informação disponível na FA são o *Índice Nacional Terapêutico*, publicações periódicas, como o *Boletim de Farmacovigilância e Farmácia Prática*.

Os Centros de Informação de Medicamentos (CIM) têm como objetivo disponibilizar informação independente, avaliada e atualizada destinada a resolver problemas específicos relacionados com o uso de medicamentos. Os CIM recolhem, selecionam e avaliam as fontes de informação sobre medicamentos e terapêutica para auxiliar a tomada de decisões sobre medicamentos - que devem basear-se no nível mais elevado de provas científicas - e sobre o uso correto de medicamentos (10). Os CIM disponíveis em Portugal são: (i) CIM- Centro de Informação de Medicamentos da ordem dos Farmacêuticos; (ii) CEDIME - Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da ANF; e (iii) CDTC - Centro de Documentação Técnica e Científica do Infarmed.

1.4 Medicamentos e outros produtos de saúde

1.4.1 Definições

Tabela 1.2 - Definição de conceitos.

Conceito	Definição
Medicamento	Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (11);
Medicamento Genérico	Medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados (11);
Medicamento Estupefaciente ou Psicotrópico (MEP)	Substâncias naturais ou sintéticas que atuam no Sistema Nervoso Central, com propriedades analgésicas e narcóticas, e cujo uso prolongado pode provocar habituação e dependência (12). Consideram-se estupefacientes, todas as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas I-A e III e psicotrópicos as substâncias compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV, do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (13).
Preparado oficial	Qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço (11);
Fórmula magistral	Qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado (11);
Matéria-prima	Qualquer substância, ativa ou não, e qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo (11);

1.4.2 Localização na farmácia

A organização dos medicamentos na farmácia é importante para um funcionamento eficiente e seguro. A localização geral dos medicamentos e produtos de saúde encontra-se esquematizada na Figura 1.1.

1.4.3 Sistemas de classificação

Os medicamentos podem ser classificados de acordo com uma sistematização agrupada em função da identidade, entre eles, e das indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados, permitindo aos profissionais de saúde uma melhor e mais rápida identificação desses produtos, face às terapêuticas a que se destinam. As classificações mais usadas na farmácia comunitária são a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical* - Anatómica, Terapêutica e Química), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica.

A classificação ATC é utilizada para classificar os fármacos em cinco níveis consoante o órgão ou sistema no qual atua e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Existem 14 grupos principais representados por letras que correspondem ao grupo anatómico, sendo subdivididos até quatro níveis: (i) grupo terapêutico; (ii) grupo farmacológico; (iii) grupo químico; (iv) substância química. Na Figura 1.2 é ilustrado um exemplo da classificação ATC.

Exemplo:

- A Aparelho Digestivo e Metabolismo (1º nível, grupo anatómico principal)
- A10** fármacos usado na Diabetes (2º nível, subgrupo terapêutico)
- A10B** Fármacos que diminuem glucose no sangue, exceto Insulinas (3º nível, subgrupo farmacológico)
- A10BA** Biguanidas (4º nível, subgrupo químico)
- A10BA02** Metformina (5º nível, substância química)

Assim, no sistema ATC, as preparações de metformina têm o código **A10BA02**.

Figura 1.2 - Exemplo de classificação ATC.

A classificação farmacoterapêutica organiza os fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas, e inclui outros produtos, como material penso. É o sistema de classificação usado no Prontuário Terapêutico. Existem vinte grupos, classificados em numeração romana, por exemplo: I- Medicamentos Anti-infecciosos; II- Sistema nervoso Cerebrospinal; III- Sistema Nervoso Vegetativo, etc. Estes grupos são ainda divididos em subgrupos.

De forma a uniformizar as classificações (nomeadamente a classificação ATC e a classificação farmacoterapêutica), encontra-se tabelada a correspondência dos fármacos entre estas classificações no *Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro* (14).

A forma farmacêutica é o estado final que os medicamentos apresentam depois de serem submetidos às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado. Os medicamentos são classificados em, por exemplo,

comprimidos, comprimidos, cápsulas, drageias, emulsão, óvulos, pomadas, cremes, supositórios, etc. Esta classificação é muito usada na prática na farmácia comunitária, onde os medicamentos são arrumados, muitas vezes, de acordo com a forma farmacêutica.

1.5 Aprovisionamento e armazenamento

A gestão de *stocks* numa farmácia é um processo dinâmico, que depende não só das características dos produtos, como também da estação do ano e dos utentes da farmácia. Na aquisição de produtos deve-se ter em consideração: (i) a sua rotação; (ii) previsões de vendas (iii) sazonalidade (iv) prazos de validade; (v) hábitos e preferências dos utentes; (vi) hábitos de prescrição dos médicos;

1.5.1 Pedidos de encomenda e seleção de fornecedores

Numa farmácia são diariamente realizados vários pedidos de encomenda, que podem ser de diferentes tipos. Os pedidos de encomenda podem ser “diários”, “manuais” ou “instantâneos”. As encomendas diárias correspondem ao reabastecimento da farmácia, permitindo repor os *stocks*. Enquanto as encomendas instantâneas ou manuais correspondem a encomendas pontuais para um utente, caso o produto em causa não esteja disponível na farmácia. Os pedidos de encomenda são realizados utilizando o sistema informático *Sifarma 2000*.

Quando se pretende fazer uma encomenda diária, o sistema informático *Sifarma 2000* sugere um ponto de encomenda. Este consiste numa lista de medicamentos ou produtos farmacêuticos sugeridos para serem encomendados. Esta lista é criada com base em informação de *stock* da farmácia, uma vez que o sistema o atualiza sempre que é dada entrada ou saída de um medicamento ou produto farmacêutico. Posteriormente, a DT tem a possibilidade de editar o ponto de encomenda gerado, acrescentando ou retirando produtos. No fim, é enviado o ponto de encomenda aprovado à entidade fornecedora pretendida. As encomendas diárias podem ser realizadas duas vezes por dia, i.e., ao fim da manhã e se necessário ao fim da tarde. O sistema informático *Sifarma 2000* permite consultar *stocks* atuais, mínimos, máximos, bem como o histórico de compras de um determinado produto, o que permite melhores tomadas de decisões no processo de encomenda de medicamentos ou produtos farmacêuticos.

Nas encomendas manuais o operador insere manualmente os produtos a encomendar. Em ambos os casos, após a aprovação dos pontos de encomenda é emitida uma listagem dos produtos ao fornecedor eletronicamente.

Quanto aos pedidos instantâneos, o sistema *Sifarma 2000* tem uma funcionalidade que permite ao farmacêutico consultar a disponibilidade do produto no fornecedor e encomendá-lo. Por vezes, quando o produto se encontra temporariamente indisponível *online*, o farmacêutico pode contactar diretamente o fornecedor por telefone para realizar o pedido.

Em qualquer tipo de encomenda é necessário selecionar o fornecedor adequado do ponto de vista da farmácia. Para tal, são tidos em consideração os seguintes fatores: (i) número de

entregas diárias; (ii) menor custo do produto; (iii) descontos financeiros; (iv) bonificações (v) facilidade de devoluções; (vi) disponibilidade de produtos; (v) rapidez e eficácia; (vi) produtos rateados.

1.5.2 Armazenamento

Em consequência de pedidos de encomendas, surge a atividade de receção destas. Cada encomenda chega com a nota de encomenda, original e duplicado, com as informações da encomenda efetuada. Ao receber uma encomenda, os produtos são inseridos no sistema informático, onde são conferidos e introduzidas, para cada medicamento ou produto farmacêutico, a quantidade, data de validade, produto, preço de compra, e preço de venda ao público (PVP). Os valores da quantidade, preço de compra e PVP são confrontados com a nota de encomenda, de modo a despistar eventuais erros. Quando um produto é inserido pela primeira vez no sistema informático, é necessário criar a sua ficha de produto. É-lhe atribuído o seu código CEDIME, ou um código interno caso não o possua, PVP, preço de compra, e data de validade.

A farmácia tem varias zonas de armazenamentos, tal como descrito acima. Os medicamentos de venda livre encontram-se expostos na zona de atendimento, mas fora do alcance do utente, mas outros produtos de saúde podem também estar em expositores acessíveis ao utente (produtos de dermocosmética, emagrecimento, suplementos alimentares...). Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) encontram-se, maioritariamente, em gavetas. Estes são guardados por forma farmacêutica ou finalidade (pós, comprimidos/cápsulas, supositórios, medicamentos vaginais, contraceptivos orais, protocolo da diabetes, xaropes, pomada/creme/gel, antibióticos, e injetáveis). Em cada secção, são guardados por ordem alfabética de nome comercial ou designação comum internacional (DCI) no caso de genéricos. Adicionalmente ordena-se por dosagem e número de unidades da embalagem.

Na zona de receção de medicamentos existem estantes fixas e deslizantes para armazenar os produtos excedentes, que não cabem nas respetivas prateleiras. Nas estantes fixas, por maior facilidade de acesso, dá-se preferência para os produtos de menor quantidade e/ou de maior saída. Para maior facilidade de procura, os produtos encontram-se separados por marca comercial, ou laboratórios genéricos, e depois alfabeticamente. Nas prateleiras deslizantes, encontram-se os produtos de menor saída e/ou de maior volume. Aqui pode-se encontrar produtos de puericultura (chupetas, biberons), compressas, xaropes. Ainda existe uma prateleira inteiramente destinada a nutrição infantil (leites e papas).

Na zona de laboratório também se pode encontrar armazenados alguns produtos, normalmente excedentes e sazonais (protetores solares); desinfetantes (Betadine®, álcool etílico, água oxigenada) e outros químicos (acetona, bicarbonato de sódio, borato de sódio, água purificada).

1.5.2.1 Controlo dos prazos de validade

A cada dois meses é emitida uma lista de medicamentos cujo prazo de validade acaba nos próximos três meses. Se algum produto da lista tiver um prazo de validade a terminar nesse período de tempo é retirado, e é registado o prazo de validade mais curto que permanece na farmácia. Caso contrário, apenas é corrigida a validade no sistema informático.

Durante o estágio tive a função de rever as validades da maioria dos produtos, e atualizar informaticamente as datas.

1.5.3 Devoluções

As devoluções são realizadas quando o produto: (i) se encontra danificado; (ii) não corresponde ao encomendado; (iii) não foi encomendado; (iv) está fora do prazo de validade; (v) foi enviado em duplicado; (vi) foi debitado mas não enviado.

Quando é necessário proceder a uma devolução de um medicamento ou produto de saúde é emitida uma nota de devolução com o nome do produto e motivo de devolução, que é impressa em triplicado, onde duas cópias seguem com o produto devolvido para o armazenista, e a terceira cópia fica arquivada na farmácia.

1.6 Interação farmacêutico-utente-medicamento

O farmacêutico como especialista do medicamento é o profissional de saúde com aptidões para aconselhar o utente, bem como outros profissionais de saúde, sobre o correto uso da medicação. Sendo o último elo entre o utente e o acesso ao medicamento, é da sua responsabilidade assegurar o uso eficaz, seguro e racional de farmacoterapia. Cabe ao farmacêutico aconselhar sobre a posologia, via de administração, potenciais interações, contraindicações e conservação de medicamentos.

A promoção da saúde pode ser feita através de três domínios: (i) disposição de serviços de prevenção clínica; (ii) vigilância e publicações em saúde pública; (iii) promoção do uso racional de medicamentos pela sociedade (6).

A farmácia comunitária tem vindo a evoluir, principalmente na prestação de serviços de saúde. De meros locais de venda de medicamentos e produção de medicamentos manipulados para uso humano e veterinário, transformaram-se em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes (15). É um lugar de onde se promove a saúde pública e a qualidade de vida da população, através do aconselhamento, dispensa e vigilância farmacoterapêutica (16).

A comunicação com a população é fundamental, onde é importante adequar a linguagem utilizada a cada utente. O farmacêutico deve garantir que o utente entende as recomendações prestadas, pelo que o vocabulário usado deve ser ajustado a cada caso. Para a maioria da população, deve ser utilizada linguagem corrente, evitando vocábulos demasiado técnicos. A linguagem deve ser acessível, clara e curta. Um exemplo que me deparei foi no desconhecimento do significado da palavra “obstipação”, tendo que explicar que era

equivalente a “prisão de ventre”. Caso o utente seja analfabeto, por exemplo, pode-se recorrer a pictogramas para facilitar a compreensão da posologia.

O farmacêutico deve aconselhar ativamente o utente, e não apenas quando lhe são colocadas questões. Durante o atendimento deve-se perceber se o utente entende a posologia e a finalidade da sua medicação. Para isso, podem-lhe ser colocadas questões de resposta aberta e sem informação que possa influenciar a resposta do utente. Por exemplo, em vez de questões como “sabe como tomar?”, “A dosagem é de 20mg ou 40mg?”, “Este medicamento é tomado em jejum?”; as questões podem ser “Como toma este medicamento?”; “Qual a dosagem que toma?”; “A que horas toma o medicamento?”.

Também é importante garantir que o utente consegue reconhecer os medicamentos e que sabe como administrar cada um. Isto é principalmente importante no caso de pessoas polimedicadas, não só pelos numerosos laboratórios genéricos existentes, bem como pelas semelhanças na cartonagem de cada laboratório. É possível encontrar casos de utentes que tomam o mesmo fármaco de laboratórios diferentes (por terem embalagens diferentes, pensam que se tratam de medicamentos diferentes), como de utentes que não tomam a medicação (têm dois fármacos diferentes em cartonagens semelhantes, pelo que pensam que se trata do mesmo medicamento).

As farmácias deixaram de ser meros locais de cedência de medicação. A evolução das FC tem vindo a destacar-se principalmente na prestação de serviços de saúde. Atualmente pode-se prestar os seguintes serviços farmacêuticos nas FC: (i) apoio domiciliário; (ii) administração de primeiros socorros; (iii) administração de medicamentos; (iv) utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica; (v) administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação; (vi) programas de cuidados farmacêuticos; (vii) campanhas de informação; (viii) colaboração em programas de educação para a saúde (15).

Por último, é também relevante mencionar o papel importante do farmacêutico no incentivo à participação do utente no programa VALORMED, responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, através de um sistema autónomo de recolha e tratamento de resíduos das embalagens em medicamentos fora de uso.

Por razões de saúde pública e ambiental, a VALORMED assegura um processo de recolha seguro, de modo a que os resíduos de medicamentos não estejam “acessíveis” como qualquer outro resíduo urbano. O material recolhido sofre, após recolha, um processo de triagem, sendo reencaminhados para reciclagem todo o material de embalagem suscetível deste tipo de tratamento ambiental. Para que este processo tenha um maior impacto na saúde pública e ambiental, o farmacêutico deve sensibilizar o utente para as boas práticas ambientais, informando-o sobre os locais onde é possível depositar estes resíduos, divulgando os folhetos informativos que a VALORMED disponibiliza para o efeito, e disponibilizando na farmácia ações promocionais criadas pela VALORMED (17).

Além da recolha de medicamentos fora de uso em farmácias comunitárias, em 2007, a VALORMED alargou a recolha para resíduos de embalagens de medicamentos separados em farmácias hospitalares, resíduos de embalagens de venda provenientes das devoluções das

farmácias e distribuidores, bem como resíduos de embalagens de medicamentos e produtos de uso veterinário (18, 19).

1.6.1 Farmacovigilância

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, visando melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos. Considera-se uma reação adversa a medicamento uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos.

O SNF é a entidade responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos. Para tal, é necessário a aprovação desta para introduzir um medicamento no mercado nacional. Na decisão de aprovação ou não, esta entidade avalia os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementa medidas de segurança sempre que necessário.

Para notificar uma reação adversa basta que exista uma suspeita da sua existência, já referenciada no RCM ou não, e são em geral notificadas por profissionais de saúde como médicos, farmacêuticos, enfermeiros, médicos dentistas, técnicos de farmácia, ou pelos utentes. Para tal, existe disponível um formulário onde são preenchidos os dados que especifica a reação adversa, que posteriormente é enviado à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P. ou às Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF). Os dados que devem constar neste formulário são: (i) descrição da reação adversa; (ii) identificação do medicamento que terá dado origem à reação adversa; (iii) informação sobre a pessoa que sofreu a reação adversa; (iv) os seus contactos, enquanto notificador da reação adversa (20).

1.7 Dispensa de medicamentos

Considera-se a cedência de medicação como “o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” (1). No âmbito da dispensa ao utente, o farmacêutico deve assegurar o uso racional da medicação e o correto uso da farmacoterapia.

A dispensa da medicação pode ser subdividida em vários passos: (i) receção da prescrição e confirmação da sua autenticidade/validade; (ii) avaliação farmacoterapêutica da prescrição ou indicação/automedicação pelo farmacêutico; (iii) intervenção para resolver possível problema relacionado com medicamentos; (iv) entrega do produto/medicamento; (v) informação ao utente; (vi) revisão do processo de uso da medicação; (vii) oferta de outros serviços farmacêuticos; (viii) documentação da atividade profissional (1).

1.7.1 Medicamentos sujeitos a receita médica

Os MSRM consistem naqueles que só podem ser cedidos ao utente mediante receita médica. Estes podem ser classificados como: (i) medicamentos de receita médica renovável;

(ii) medicamentos de receita médica especial; (iii) medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (11). A prescrição de medicamentos é feita por via eletrónica (Anexo 1) ou, em casos excepcionais, por via manual (Anexo 2).

1.7.1.1 Receção e interpretação da prescrição

Quando um utente tem uma receita médica é necessário verificar: (i) o utente e o médico; (ii) entidade responsável; (iii) autenticidade da prescrição; (iv) validade da prescrição; (v) interpretar a farmacoterapia e intenções do prescriptor; (vi) identificar o medicamento. Relativamente ao último ponto, a receita deve conter as seguintes informações: (i) DCI; (ii) dosagem; (iii) tamanho da embalagem; (iii) Forma farmacêutica (iv) número de embalagens prescritas; (v) posologia; (vi) exceções e/ou portarias e despachos, quando aplicável.

Cada receita pode conter até um máximo de quatro embalagens. No entanto só pode haver duas embalagens do mesmo medicamento em cada prescrição, no máximo, com exceção de injetáveis de dose unitária, onde é permitido a cedência de quatro embalagens iguais. Quando a dosagem ou o tamanho da embalagem não se encontra especificado na receita (muito frequente em prescrições manuais), cede-se a dose mais baixa ou a embalagem com menor número de unidades que é comercializada.

As receitas eletrónicas possuem, frequentemente, os códigos CEDIME e os códigos de barras que facilitam a identificação do medicamento, o que melhora o atendimento na farmácia, uma vez que reduz significativamente os erros na prescrição e cedência de medicação. As receitas manuais são sujeitas a uma interpretação do farmacêutico, o que pode originar erros. Estes, por exemplo, podem ocorrer devido a: (i) letra do prescriptor ilegível ou de difícil interpretação; (ii) informação incompleta; (iii) posologia ou forma farmacêutica errada.

O farmacêutico, através de entrevista ao utente ou outras fontes de informação, deve avaliar: (i) a necessidade do medicamento; (ii) adequação ao doente, contraindicações, interações, alergias, intolerâncias; (iii) adequação da posologia, como dose, frequência e duração do tratamento; (iv) aspetos legais, sociais e económicos. Caso surjam dúvidas, o farmacêutico deve contactar o prescriptor.

1.7.1.2 Cedência do medicamento/produto prescrito

O farmacêutico, após leitura e interpretação da prescrição, seleciona o medicamento mais adequado, tendo em conta a composição qualitativa e quantitativa do princípio ativo, a forma farmacêutica, e dosagem. É imprescindível assegurar qual o medicamento se encontra em condições de estabilidade e dentro do prazo de validade, garantindo a qualidade do medicamento (ou produto de saúde) dispensado.

Sinteticamente, os passos durante a cedência são descritos na Figura 1.3. Durante a cedência de um medicamento/produto prescrito, o farmacêutico deve fornecer simultaneamente todos os esclarecimentos necessários para o uso correto, seguro e racional da

medicação, certificando-se que o utente retém todas as informações essenciais. Esta informação pode ser reforçada por escrita ou com outros materiais de apoio (folhetos informativos, por exemplo). Sendo o último profissional de saúde que o utente tem contacto antes de iniciar a farmacoterapia, o farmacêutico deve confirmar se o utente não tem quaisquer dúvidas.

Durante a cedência, o farmacêutico também pode oferecer outros serviços farmacêuticos, tais como seguimento farmacoterapêutico, farmacovigilância, monitorização de parâmetros bioquímicos ou administração de medicamentos.

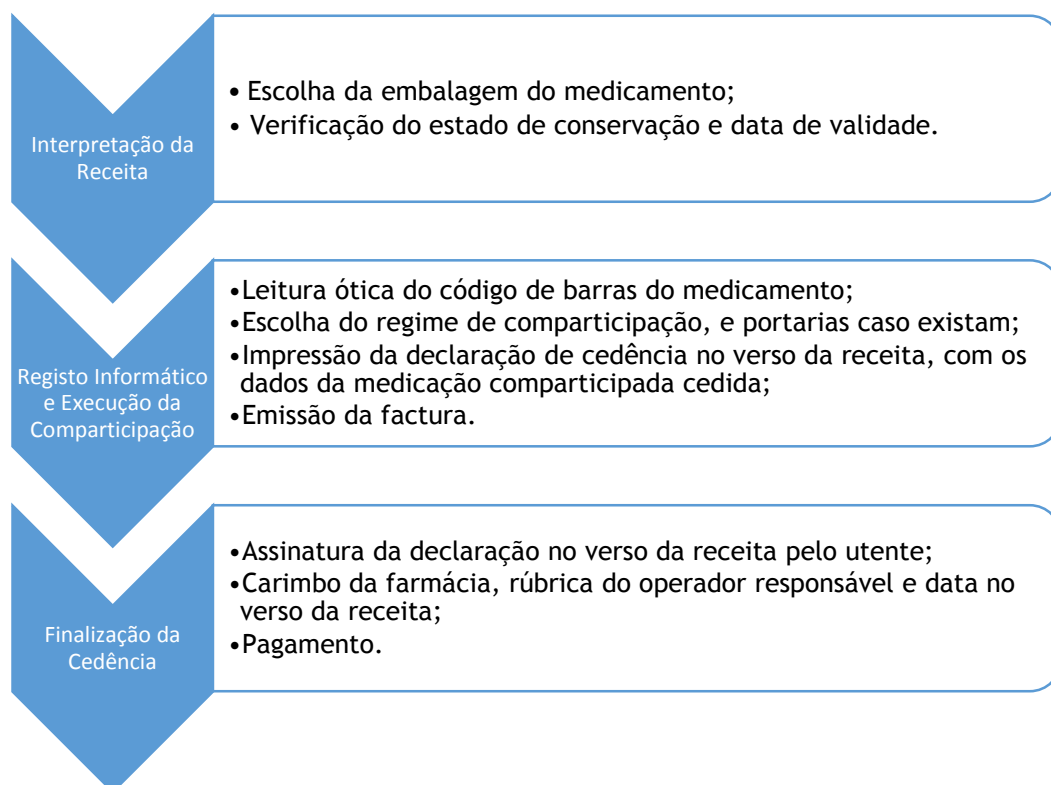


Figura 1.3 - Processo de cedência de medicamentos ao utente.

1.7.1.3 Documentação das atividades profissionais

O procedimento de dispensa de medicamentos e/ou produtos de saúde deve ser devidamente documentado. O sistema informático *Sifarma 2000* armazena toda a informação de venda (por exemplo, a data, medicação cedida, utente, operador, e em caso de comparticipação, número do lote da receita).

1.7.2 Cedência de um medicamento sujeito a receita médica em urgência

Por vezes, quando um utente não tem a receita médica, é necessário ceder MSRM em situação de emergência. Estas situações podem ocorrer quando são aconselhados pelo seu médico por telefone, ou quando não têm medicação necessária para o tratamento crónico até

uma próxima consulta. Nestes casos, é realizada uma venda “suspensa”, em que o utente fica com a obrigação de levar a receita à farmácia mais tarde.

Em qualquer das situações, todas as DCU deverão estar documentadas e pressupõem o conhecimento prévio do perfil farmacoterapêutico do doente (1).

1.7.3 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Devido às características especiais destes medicamentos, estes só podem ser cedidos exclusivamente mediante prescrição médica. O procedimento de cedência é semelhante ao procedimento de qualquer outra receita, mas requer alguns passos adicionais. É necessário tirar duas fotocópias da receita e necessita de identificação do médico prescriptor, do utente e de quem levanta a medicação. Ao se dar saída do medicamento, o sistema informático apresenta automaticamente um quadro para preencher todas estas informações (Figura 1.4). No final do atendimento, a receita original é impressa no seu verso (tal como as normais), mas são emitidas mais duas impressões adicionais, que devem ser anexadas às duas fotocópias da respetiva receita.

The image shows a software window titled "Registo de Psicotrópicos". It is divided into several sections for data entry. The first section, "Dados da Receita", includes a text box for "N.º Receita:" and a dropdown menu for "Data da Receita:" showing "02-10-2013". Below this is a text box for "Médico:". The second section, "Doente", has text boxes for "Nome:", "Morada:", and "C. Postal:". The third section, "Adquirente", has text boxes for "Nome:", "Morada:", and "C. Postal:". At the bottom, there are text boxes for "Identificação:", "Data:" (showing "02-10-2013"), and "Idade:" (showing "0"). Three buttons are located at the bottom: "[F2] Confirmar", "[F3] Limpar", and "[Esc] Cancelar".

Figura 1.4 - Registo de cedência de psicotrópicos no sistema Sifarma 2000.

No fecho do receituário, a receita original é encaminhada para o respetivo órgão participador, um duplicado é enviado ao INFARMED até ao dia oito do mês seguinte e o triplicado permanece arquivado na farmácia durante um período de três a cinco anos.

A farmácia deve enviar ao INFARMED, a cada trimestre, a listagem de todas as entradas e saídas deste tipo de medicamentos, devidamente confirmadas, carimbadas e assinadas pelo Diretor Técnico. No último dia de cada ano procede-se ao encerramento deste registo, devendo ser emitido um documento que contenha o balanço anual, que posteriormente é enviado ao INFARMED até ao dia 15 de Janeiro do ano seguinte.

1.7.4 Subsistemas de saúde e entidades participadoras

Em Portugal, os serviços oficiais para prestação de cuidados de saúde à população encontram-se organizados num Serviço Nacional de Saúde (SNS). O SNS é o conjunto de instituições e serviços, dependentes do Ministério da Saúde, que têm como missão garantir o acesso de todos os cidadãos aos cuidados de saúde, nos limites dos recursos humanos, técnicos e financeiros disponíveis.

Para além do SNS, existem diversos subsistemas de saúde, criados no âmbito de vários ministérios, empresas bancárias, seguradoras e outras instituições, para prestação de cuidados de saúde aos seus trabalhadores ou associados (SAMS, Multicare, Medis, etc.). Durante o estágio, a comparticipação de alguns subsistemas convergiram unicamente para o SNS, tais como a ADSE (Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas) e SAD/PSP (Serviços Sociais da Polícia de Segurança Pública).

A maioria das receitas que se verificam na Farmácia Almofariz pertence ao regime de comparticipação do SNS. Em alguns destes subsistemas o receituário médico é feito em complementaridade com o SNS. Nestas situações é necessário efetuar uma fotocópia da receita, ficando no verso da receita a fotocópia do cartão da respetiva entidade do organismo de complementaridade, com o nº de beneficiário.

1.8 Automedicação

A automedicação é um procedimento caracterizado fundamentalmente pela iniciativa de um utente, ou do seu responsável, em obter e utilizar um produto que acredita que lhe trará benefícios no tratamento de doenças ou alívio de sintomas (21). Na automedicação são usados MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde (22). No entanto, a prática da automedicação pode acarretar alguns problemas que decorrem, fundamentalmente, da utilização inadequada dos medicamentos (23), como por exemplo: (i) subdosagem; (ii) sobredosagem; (iii) interações fármaco-fármaco.

A utilização de MNSRM na automedicação, apesar de ser uma prática integrante do sistema de saúde, tem de estar limitada a situações clínicas bem definidas e deve-se efetuar de acordo com as especificações estabelecidas para estes medicamentos (15). As situações passíveis de automedicação, encontram-se regulamentadas pelo *Despacho n.º 17690/2007 de 23 de Julho*, e encontram-se descritas Anexo 3.

O farmacêutico, como profissional de saúde que conhece todos os aspetos do medicamento, tem um papel fundamental no aconselhamento dos seus utentes durante a dispensa de MNSRM, podendo oferecer uma informação privilegiada aos utentes na farmácia (24).

Dito isto, é imprescindível o farmacêutico ter a noção exata de sua competência e dos limites da sua intervenção no processo saúde-doença, para que assuma a atitude correta, no

momento oportuno, avaliando a situação do utente, conduzindo-o, se necessário, a uma consulta médica ou ao hospital, em caso de urgência (24).

Durante a intervenção farmacêutica, o profissional de saúde deve obter as seguintes informações em relação ao problema em causa: (i) sintomas apresentados pelo utente; (ii) início, duração e severidade do problema; (iii) se o problema é agudo ou crónico; (iv) se tem fatores que agravem ou aliviem; (v) presença ou não de tratamentos anteriores. Depois, deve reunir informações e características do utente: (i) é lactente, criança, adulto ou idoso; (ii) sexo; (iii) se mulher, se se encontra grávida ou a amamentar; (iv) se toma medicamentos e quais; (v) tem outra patologia concomitante, como diabetes ou hipertensão; (vi) antecedente de alergias ou outras reações adversas conhecidas. A partir das informações recolhidas que o profissional de saúde consegue aconselhar e/ou indicar MNSRM mais indicado para uma automedicação responsável (24).

Existem casos de especial atenção, como mulheres grávidas ou a amamentar, lactentes, crianças, idosos e doentes crónicos, em que se deve ter em consideração a segurança dos medicamentos. Nessas circunstâncias, a automedicação nestes utentes não é recomendada. Nesses casos, o farmacêutico deverá sugerir-lhes a realização de consulta médica.

Contudo, nem todas as situações são passíveis de automedicação, e em certos casos deve-se indicar consulta médica, como por exemplo: (i) sintomas intensos insuportáveis; (ii) sintomas leves, mas persistentes e cuja causa não é facilmente identificável; (iii) os sintomas reaparecem com bastante frequência mas não se reconhece nenhuma causa; (iv) o farmacêutico tem dúvidas sobre o estado do utente; (v) o utente tem usado corretamente (administração, duração) medicamentos não prescritos mas não obtêm resultados positivos; (vi) apresenta sintomas ou características de referenciação médica (24), como febre superior a 3 dias ou sangue na expectoração.

O meu estágio ocorreu durante o Inverno/Primavera, pelo que me permitiu assistir a variados casos passíveis de automedicação, como o alívio sintomático de gripes e constipações, rinites sazonais e alívio de queimaduras solares. Também tive a oportunidade de presenciar casos de referenciação médica, em que o utente era encorajado a procurar consulta médica. Outra situação muito frequente era a procura de medicamentos por parte do utente, que não estavam indicados para o seu problema ou eram MSRM. Um exemplo comum era a procura de antibióticos, algumas vezes até sem qualquer indício de infeção.

1.9 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

1.9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Os produtos cosméticos e de higiene corporal são legislados pelo *Decreto-lei nº 189/2008, de 24 de Setembro*, que visa garantir os direitos dos consumidores e a proteção da saúde pública. Os produtos cosméticos são considerados, de um modo generalista, as preparações destinadas a ser colocadas em contacto com as zonas superficiais do corpo (epiderme, cabelo, unhas, órgãos genitais externos...), cuja finalidade é principalmente limpar,

perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais (25).

Os produtos de dermocosmética são usados desde do bebé ao idoso, e a sua utilidade no complemento terapêutico, como na manutenção do equilíbrio da pele, mucosas e das faneras (cabelo e unhas) é hoje reconhecido. Estes são utilizados como complemento de uma terapia individual ou como agentes de prevenção. São indispensáveis na prática clínica de dermatologia, sendo importantes na promoção da saúde individual como na saúde pública (26).

O recurso a dermocosméticos, para promoção da imagem pessoal, está diretamente relacionada com a necessidade de melhorar a autoestima e qualidade de vida. Os utentes na farmácia recorrem a dermocosméticos para melhorar a sua aparência e, conseqüentemente, diminuir a insatisfação com a sua imagem, contribuindo para a diminuição da sua insegurança e aumento da sua autoestima, melhorando a saúde física e mental (26).

No aconselhamento farmacêutico destes produtos é preciso reconhecer as características da pele do utente (seca, mista ou oleosa), bem como outras situações clínicas (eczema, acne, rosáceas, fotoenvelhecimento, hipo ou hiperpigmentação). Também a altura do ano deve ser tida em conta (19), uma vez que a exposição excessiva à radiação solar ou ao frio pode causar danos na pele, cabelos e unhas.

Apesar dos produtos dermocosméticos não serem considerados medicamentos, é fundamental uma fiscalização e vigilância do cumprimento das normas exigidas para este tipo de produtos, para garantir a proteção dos direitos e interesses dos consumidores (25). Exige-se hoje aos produtos de dermocosmética transparência na sua formulação, demonstração da sua eficácia e tolerância.

1.9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos para alimentação especial devem satisfazer o objetivo nutricional de situações específicas, tais como: (i) perturbações do aparelho digestivo ou a nível do metabolismo; (ii) pessoas em condições fisiológicas especiais; (iii) lactentes ou crianças jovens em bom estado de saúde (27). Estes produtos são regulamentados pelo *Decreto-Lei n.º 216/2008*.

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos podem ser classificados em três categorias (28):

- **Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética padrão** - “Quando consumidos em conformidade com as instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam” ;
- **Produtos alimentares nutricionalmente completos, com fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica** - Quando “consumidos em conformidade com as instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a quem se destinam”;

- **Produtos alimentares nutricionalmente incompletos, com fórmula dietética padrão ou fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica** - “não são adequados a uma utilização como fonte alimentar única”.

Na FA podem ser encontrados variadíssimos produtos dietéticos, como Dioralyte®, Miltina® ou Fortimel®. Por exemplo, Dioralyte® é utilizado para corrigir alterações hidroelectrolíticas pela perda de água e sais em lactentes, crianças e adultos em casos de diarreia e/ou vômitos (29).

1.9.3 Produtos dietéticos infantis

A amamentação na maioria das situações é bem-sucedida, sendo altamente recomendada pelos inúmeros benefícios do leite materno. A amamentação deve ocorrer na primeira hora depois do nascimento e deve ser exclusiva nos primeiros seis meses do bebé, podendo ser continuada até dois anos (ou mais), desde que acompanhada com alimentos complementares apropriados. A amamentação traz vantagens não só para o lactente, como também para a mãe. Nas crianças, protege contra doenças crónicas (como a diabetes tipo 1), reduz o risco de diarreia e de infeções. Os benefícios para a mãe incluem o atraso da volta à fertilidade da mulher e reduz os riscos de hemorragia pós parto, cancro de mama, pré-menopausa e cancro do ovário (30).

O leite materno é composto por proteínas, glúcidos, lípidos, sais minerais, ferro, vitaminas e anticorpos. Porém, a sua composição não é estática no tempo, nem em cada mamada. Ou seja, o leite materno adapta-se de acordo com o desenvolvimento e necessidades do lactente (Figura 1.5), varia durante cada mamada (Figura 1.6), e conforme o clima, ajustando-se melhor às necessidades nutricionais do bebé (31).

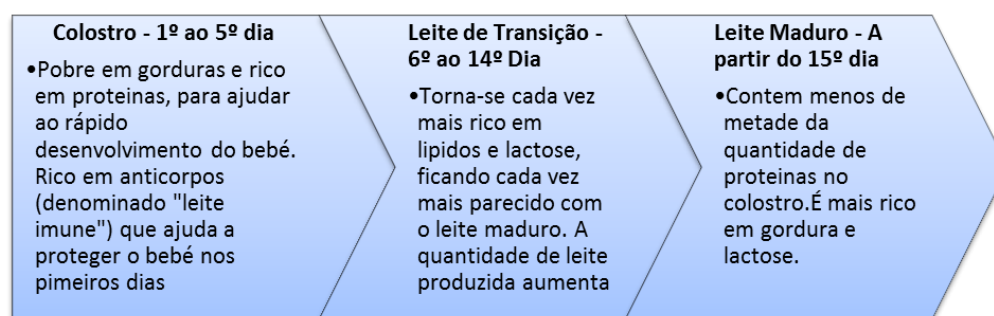


Figura 1.5 - Composição do leite materno ao longo do tempo.

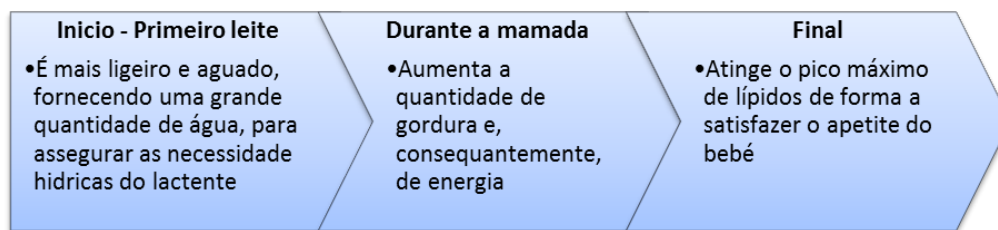


Figura 1.6 - Composição do leite materno durante cada mamada.

Contudo, existem situações em que a amamentação é desaconselhada temporária ou permanentemente, podendo recorrer-se a leites artificiais ou a papas. As situações em que a amamentação não é recomendada podem dizer respeito ao bebé e/ou à mãe (32).

Em relação às situações referentes ao bebé, estas podem ser, por exemplo: (i) lactentes com galactosemia clássica, com fenilcetonúria ou com a doença da urina de xarope do bordo não devem receber leite materno nem qualquer outro leite, exceto fórmulas especiais; (ii) lactentes nascidos com menos de 1500g (muito baixo peso ao nascer), com menos de 32 semanas de idade gestacional (prematuros), ou com risco de hipoglicemia em virtude de adaptação metabólica comprometida, o leite materno é a melhor opção de alimento, mas podem necessitar de complementar com outro leite por um período limitado (30).

No que concerne às condições maternas, existem situações em que se justifica deixar de amamentar de forma permanente (quando infetada por VIH); situações em que se deve deixar de amamentar de forma temporária (sepsis, medicação materna, Vírus do Herpes *simplex*), e situações em que amamentar não é contraindicado, embora possa representar problemas de saúde (abcesso mamário, hepatite B, hepatite C, mastite) (30). Também existem os casos em que as mães deixam de amamentar por uma questão de comodidade, preferindo recorrer ao leite artificial.

Os leites artificiais disponíveis no mercado têm diferentes composições (Tabela 1.3), de forma a satisfazer as necessidades específicas de cada lactente. Os leites artificiais variam de acordo com a idade do bebé (até 4 meses, dos 4 aos 6 meses, 1 ano...), e/ou com as necessidades individuais da criança (formulação para preparar com água ou com leite, com/sem glúten, sem sal, sem sacarose, sem lactose...). Na FA as principais marcas comerciais disponíveis são NAN®, Aptamil®, Nutriben® e Enfalac®. Além dos leites, também é possível encontrar boiões de papas para bebés com uma alimentação mais sólida.

Estes produtos são legislados pelo DL n.º Decreto-Lei n.º 53/2008 de 25 de Março e pelo Decreto-Lei n.º 217/2008 de 11 de Novembro.

Tabela 1.3 - Tipos de Leite e Características (33).

Tipo de Leite	Características
Leites para Lactentes e Leites de Transição	Leites que se adequam às diferentes etapas do desenvolvimento e necessidades particulares da criança e têm com principal fonte proteica o leite de vaca. Dividem-se em três categorias: (i) até aos quatro ou seis meses de vida, altura em que o leite é a única fonte alimentar do bebé; (ii) dos quatro aos doze meses, quando se introduzem alimentos sólidos na dieta; (iii) dos 12 aos 36 meses, para completar a alimentação da criança e prevenir a introdução precoce do leite de vaca tradicional.
Hipoalergénicos	À base de proteínas de soro de leite hidrolisado, substituindo as proteínas inteiras do leite. Reduzem o risco de alergia e estão disponíveis em duas variedades: (i) leites parcialmente hidrolisados destinam-se a bebés suscetíveis a alergias; (ii) leites extensamente hidrolisados, apropriados para bebés com alergia declarada e constituem um leite com fins medicinais muito específicos.
Anti obstipantes	Facilitam o amolecimento das fezes e o trânsito intestinal, sem alterar a frequência das dejeções.
Anticólicas	Têm um reduzido teor de lactose, minimizando o risco da ocorrência de gases e cólicas intestinais
Saciedade	Permitem uma digestão e absorção mais prolongadas, aumentando a sensação de saciedade, sem aumentarem o aporte calórico e proteico.
Para conforto digestivo	Com proteínas parcialmente hidrolisadas e reduzido teor de lactose, facilitam a digestão e absorção em bebés com maior imaturidade digestiva e tendência para gases, cólicas e obstipação.
À base de proteínas de soja	Indicados para casos de intolerância ou alergia às proteínas do leite de vaca
Sem lactose ou antidiarreicos	Indicados para casos em que há deficiência de lactase, a enzima que metaboliza e degrada a lactose no organismo, e no decurso de diarreias ou gastroenterites agudas.
Anti regurgitação	Para crianças que não aumentam de peso devido à perda excessiva de nutrientes associada à regurgitação (bolsar).
Para prematuros ou recém-nascidos de baixo peso	Possuem um teor proteico mais elevado, maioritariamente composto por proteínas solúveis, facilitando a sua absorção.

1.9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (Nutracêuticos)

Hoje em dias as pessoas são confrontadas com inúmeros desafios, numa sociedade cada vez mais complexa. Frequentemente são encontrados na farmácia utentes com queixas de cansaço, depressão, irritação e *stress*, bem como tem-se registado um aumento de doenças crónicas (diabetes, hipertensão). Nos últimos anos têm-se verificado uma conscientização que estilos de vida mais saudáveis e uma alimentação mais equilibrada originam uma melhor qualidade de vida. A procura de suplementos alimentares por parte dos consumidores tem vindo a aumentar. A sua ação varia do suprimento de minerais e vitaminas essenciais até a proteção contra várias doenças (osteoporose, hipertensão) (34).

Existe várias gamas de nutracêuticos na farmácia, nomeadamente Centrum®, FDC® e Advancis®. Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a uma pequena formação dos produtos da gama FDC®. Foi-nos apresentada todos os produtos disponíveis da gama, as suas características e o público-alvo a que é destinado.

1.9.5 Medicamentos de uso veterinário

Inicialmente o medicamento veterinário consistia em “todo o medicamento destinado aos animais” (35). Contudo, face à emergência de novos agentes terapêuticos e ao número crescente de produtos ditos “de fronteira” entre o sector dos medicamentos veterinários e outros, o conceito de medicamento veterinário foi redefinido.

Hoje em dia o medicamento veterinário consiste em “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (36). Estes medicamentos podem ser destinados tanto a animais de companhia (cães, gatos, pássaros), como a animais rurais (suínos, bovinos, ovelhas).

Os medicamentos de uso veterinário podem ser classificados quanto à sua dispensa em: (i) medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária; (ii) medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária; (iii) medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários.

A FA tem disponível o “Espaço Animal” onde se encontram os produtos veterinários. O serviço “Espaço Animal” apoia as farmácias na reabilitação do sector veterinário, garantindo que dispõem de profissionais com conhecimento técnico especializado, capazes de dar resposta às necessidades específicas desta área. A farmácia tem ao seu dispor um veterinário via telefone 24 horas por dia, o que permite esclarecer dúvidas e fornecer aconselhamento especializado.

Na FA, como se situa numa área urbana, os principais medicamentos veterinários dispensados são destinados a animais de companhia. Os medicamentos de uso veterinário mais solicitados incluem desparasitantes tópicos (Fronteline®, Advantix®, Scalibor®), desparasitantes gastrointestinais (Drontal®), antibióticos (Terraminica®), e pílula contraceptiva (Megecat®). Durante a dispensa destes medicamentos, o farmacêutico deve ter em conta a espécie do animal, o seu porte/peso, via de administração, posologia e conservação do medicamento.

1.9.6 Dispositivos médicos

Um dispositivo médico consiste num “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo” usados para: “(i) diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; (ii) diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; (iii) estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; (iv) controlo da concepção;” (37).

1.10 Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Almofariz

Na farmácia Almofariz, onde decorreu o estágio, são prestados outros cuidados de saúde, além da dispensa e aconselhamento farmacêutico. Estes cuidados incluem a medição de

parâmetros antropométricos, medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos, e administração de injetáveis Intramusculares (IM). Os resultados obtidos são registados num cartão que é entregue ao utente.

1.10.1 Parâmetros antropométricos

Os parâmetros antropométricos correspondem a medições do corpo humano ou partes deste. Estes parâmetros incluem o peso, a altura, o IMC e ou índice quadril/cintura. Na FA são medidos na balança o peso, altura e IMC. O IMC permite relacionar o peso e a altura da pessoa, e de acordo com o resultado, indica se o indivíduo está subnutrido (baixo peso) ou sobre nutrido (excesso de peso) (Tabela 1.4).

Tabela 1.4 - Valores de referência de IMC.

Classificação	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	<18.5
Eutrofia	18.5 - 24.9
Pré-obesidade	25 - 29.9
Obesidade, grau I	30 - 34.9
Obesidade, grau II	35 - 39.9
Obesidade mórbida	≥ 40

1.10.2 Pressão arterial

A hipertensão deve ser considerada um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e doenças relacionadas. Por isto, e devido à grande prevalência de pressão arterial elevada na população mundial, a OMS lista a hipertensão como a primeira causa de morte no mundo (38). A Farmácia Almofariz dispõe de um medidor de pressão arterial. Quando solicitado, o farmacêutico mede a pressão arterial do utente, anota os valores no cartão de registo, e aconselha o utente no gabinete de atendimento. Durante o meu estágio tive a oportunidade de medir a pressão arterial a utentes diversas vezes. Tive, inclusive, a oportunidade de seguir uma utente diariamente durante um mês. Neste caso, a utente dirigiu-se à farmácia para medir a pressão sanguínea, pois tinha tido algumas tonturas no dia anterior. Os seus valores registaram 210mmHg/130mmg. Imediatamente dirigia a utente ao posto médico, onde lhe administraram captopril sublingual e medicaram para a HTA. Desde então, a utente começou a registar diariamente a sua pressão arterial na FA.

Tabela 1.5 - Definição e classificação da pressão sanguínea (38).

Classificação	Valores	
	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	E <80
Normal	120 – 129	E/ou 80 – 84
Normal Alta	130 – 139	E/ou 85 – 89
Hipertensão Grau I	140 – 159	E/ou 90 – 99
Hipertensão Grau II	160 – 179	E/ou 100 – 109
Hipertensão Grau III	≥ 180	E/ou ≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	E <90

1.10.3 Medição de parâmetros bioquímicos

1.10.3.1 Medição de glicémia

A Diabetes *Melitus* é uma doença, ou grupo de doenças metabólicas, caracterizada por hiperglicemia, resultante da secreção deficiente de insulina e/ou ação de insulina insuficiente. A hiperglicemia crônica da diabetes está associada a danos a longo prazo, disfunção e falha de vários órgãos, especialmente olhos, rins, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos (39). A medição dos níveis de glicemia servem para detetar ou controlar esta doença. Os valores de glicemia capilar ajudam o diabético a adequar a sua terapia, alimentação e exercício físico, bem como orientar o médico no ajuste da medicação.

A medição de glicemia não diagnostica diabetes, mas é um ótimo indicador para detetar diabéticos não diagnosticados. A FA realiza com frequência rastreios de diabetes, onde os utentes com valores anormalmente altos de glicemia capilar são aconselhados a visita médica para despistar ou diagnosticar a doença.

Tabela 1.6 - Valores de referência da glicémia capilar (40).

Classificação	Jejum (mg/mL)	Pós-prandial - 2 horas após refeição (mg/ml)
Hipoglicemia	<70	<70
Normal	70- 100	70 – 139
Pré diabetes	100 – 126	140 – 200
Diabetes	≥ 126	≥ 200

1.10.3.2 Colesterol total e triglicéridos

É importante manter os níveis de colesterol e triglicéridos dentro dos valores de referência, pois são um fator de risco para doenças cardiovasculares. Estes parâmetros devem ser medidos em jejum. Os valores de referência estão na Tabela 1.7.

Tabela 1.7 - Valores de referência do colesterol total e triglicéridos (41) .

Parâmetros	Valores de referência
Colesterol Total	<190 mg/ml
Triglicéridos	<150 mg/ml

1.10.3.3 Teste de gravidez

Para realizar o teste de gravidez, a utente tem duas opções: (i) adquire um teste doméstico e a própria utente faz em casa (por exemplo, Clearblue®); (ii) solicita um teste de gravidez na farmácia. Os testes de gravidez na farmácia são realizados pelo farmacêutico, utilizando um kit de teste de gravidez para profissionais de saúde, usando a amostra (urina) que a utente traz de casa num recipiente. Durante o estágio realizei um teste, cujo resultado foi negativo. É importante informar as utentes que no caso de resultado negativo, o teste de gravidez deve ser repetido alguns dias mais tarde caso ainda desconfie de gravidez.

1.10.3.4 Administração de injetáveis

Este serviço é realizado exclusivamente por farmacêuticos. Na FA são administradas vacinas que não constam no plano nacional de farmácia e medicamentos injetáveis intramusculares. Este serviço permite uma maior flexibilidade e conforto para o utente, pois não necessita de se deslocar a um centro de saúde ou clínica após a compra do injetável para lhe ser administrado o medicamento. Também é assegurada a estabilidade de injetáveis termolábeis, uma vez que o tempo fora do frio é reduzido.

1.11 Preparação de medicamentos

Quando se prepara um medicamento manipulado, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, visando criar um padrão elevado de qualidade dos medicamentos manipulados, e deve respeitar as normas relativas ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem, descritas na *portaria n.º 594/2004 de 2 de junho* (42). A preparação de medicamentos manipulados deve respeitar as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, e deve basear-se na prescrição, formulários galénicos, farmacopeias ou qualquer outra fonte de informação adequada (1). Quando se prepara medicamentos manipulados, o farmacêutico deve garantir um local de trabalho adequado, o método, todos os procedimentos efetuados devem ser documentados e deve-se realizar alguns testes de qualidade (ensaios não destrutivos e características organolépticas) (42). No final, deve-se definir um prazo de validade apropriado para cada preparação e elaborar um folheto informativo para o utente com a composição do medicamento e precauções de utilização (1).

Na farmácia Almofariz não são preparados medicamentos manipulados, mas o laboratório encontra-se devidamente equipado com o material mínimo exigido por lei, designadamente,

alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; balança de precisão sensível ao miligrama; copos de várias capacidades; e pipetas graduadas de várias capacidades, entre outros (43).

Apesar de não serem preparados medicamentos manipulados, são realizadas preparações extemporâneas, nomeadamente reconstituições antibióticos orais. Ao longo do estágio, foi-me solicitado reconstituir estes medicamentos.

1.12 Contabilidade e gestão

1.12.1 Envio de receituário

Mensalmente, no final de cada mês, a farmácia fecha o receituário, de modo a obter o reembolso das comparticipações.

Após a dispensa de medicamentos comparticipados, é automaticamente atribuído um lote, série e número a cada receita, e no verso desta é impresso o documento de faturação. Neste consta a seguinte informação: (i) identificação da farmácia e do DT; (ii) data de cedência; número da venda; (iii) código do operador responsável; (iv) código do organismo participante; (v) número, lote e série da receita (R/L/S); (vi) designação do produto (incluindo dosagem e tamanho de embalagem), quantidade de embalagens e código de barras de cada uma; (vii) PVP; (viii) preço de referência; (ix) valor da comparticipação; (x) valor pago pelo utente; (xi) declaração que deve ser assinada pelo utente.

No final de cada dia as receitas são recolhidas e conferidas, a fim de detetar algum erro que possa ter ocorrido. Caso se detete algum erro, é possível reimprimir o documento de faturação, desde que justificado e assinado. De seguida, as receitas são agrupadas por organismo participante e organizadas por lotes e número de receita, em que cada lote tem 30 receitas.

As receitas prescritas no âmbito do SNS devem ser remetidas mensalmente pela farmácia à respetiva ARS, até ao dia 10 do mês seguinte identificadas através de: (i) verbetes de identificação de lote; (ii) relação resumo de lotes; (iii) fatura global em quatro exemplares. As Administrações Regionais de Saúde devolverão às farmácias dois duplicados da fatura global devidamente carimbados como comprovativos da receção (44).

1.12.1.1 Verbetes de identificação de lotes

O receituário deve estar organizado em lotes e devidamente identificados através de Verbetes de Identificação de Lote, nos quais a farmácia fará constar os seguintes elementos: (i) nome da farmácia e código; (ii) mês e ano a que respeita; (iii) código-tipo e número sequencial do Lote, número total dos Lotes entregues no mês; (iv) quantidades de receitas; (v) quantidades de etiquetas; (vi) importância total do Lote correspondente aos PVP; (vii) importância total do Lote a pagar pelo Utente; (viii) importância total do Lote a pagar pelo SNS (44).

1.12.1.2 Resumo de lotes

Sobre o conjunto dos Lotes são elaboradas, mensalmente, Relações Resumo de Lotes (facultativo), em cujo preenchimento a farmácia deverá ter em atenção o seguinte: (i) identificação da farmácia (código e nome); (ii) mês e ano (iii) código tipo de Lote e seu número sequencial; (iv) valor total dos PVP; (v) valor total a pagar pelos utentes; (vi) valor total a pagar pelo SNS (44).

1.12.1.3 Preenchimento da fatura de medicamentos

O preenchimento da Fatura de Medicamentos deverá ser efetuado com as seguintes indicações: (i) número da fatura mês-ano a que se refere; (ii) identificação da farmácia (nome e código); (iii) morada, localidade e código postal; (iv) número fiscal de contribuinte; (v) data de emissão e assinatura; (vi) total do n.º de lotes; (v) total dos PVP; (vi) total do encargo dos utentes; (vii) total do encargo do SNS (44).

1.12.2 Reembolso das participações

O receituário enviado é conferido pelos Centros de Conferência. Quando o receituário está regularizado, a farmácia é reembolsada com o valor das participações. No caso de ser detetada alguma não conformidade (no aviamento, faturação ou participação), as receitas são devolvidas à farmácia. A farmácia poderá, se possível, regularizar a situação, e estas receitas poderão ser incluídas no receituário do mês seguinte.

1.13 Bibliografia

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária: Ordem dos Farmacêuticos; 2009
2. Farmácias ANd. Farmácias em Portugal [cited 2013 Março]. Available from: http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=107&Itemid=107.
3. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos: Ordem dos Farmacêuticos; [cited 2013 Março]. Available from: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf.
4. INFARMED. Farmacêuticos. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FARMACEUTICOS/INTRODUCAO.
5. A Profissão Farmacêutica - Farmácia Comunitária Ordem dos Farmacêuticos [cited 2013 Março]. Available from: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryid=1909.
6. Vieira FS. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. Cien Saude Colet. 2007;12(1):213-20.
7. Regime jurídico das farmácias de oficina, Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto.
8. Especial Terapêutica - Prática de Informação na Farmácia. Farmácia Prática. 2011 Setembro/Outubro.
9. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio; Regulamenta as comissões de ética para a saúde
10. O Centro de Informação do Medicamento (CIM): Ordem dos Farmacêuticos; 2013 [cited 2013 Abril]. Available from: O Centro de Informação do Medicamento (CIM).
11. Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.
12. INFOPÉDIA. Enciclopédia e Dicionários Porto Editora [cited 2013 2 de Maio]. Available from: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/estupefaciente>.
13. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.
14. Homologa a classificação farmacoterapêutica de medicamentos Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro.
15. Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias, Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro
16. Cassidy AN. Implementação de serviços farmacêuticos na Farmácia Comunitária. 2012.
17. VALORMED. Papel dos Profissionais [cited 2013 15 de Maio]. Available from: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=180&Itemid=122.
18. Valormed. Enquadramento [cited 2013 15 de Maio]. Available from: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84.

19. VALORMED. Resíduos [cited 2013 15 de Maio]. Available from: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=175&Itemid=113.
20. INFARMED. Farmacovigilância: 2013; [cited 15 de Maio]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA.
21. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista M, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Perfil da automedicação no Brasil. Rev Saúde Pública. 1997;31(1):71-7.
22. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho (2007).
23. Cria o Grupo de Consenso sobre Automedicação e aprova a lista de indicações passíveis de automedicação, Despacho n.º 8637/2002, de 20 de Março (2002).
24. Zubioli A. O farmacêutico e a automedicação responsável. 2000.
25. Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, Decreto-Lei n.º189/2008, de 24 de Setembro (2008).
26. Dermatocosméticas C. Nacional.
27. Sínteses da legislação da UE - Géneros destinados a uma alimentação especial 2013 Europa - Síntese da Legislação na UE. Available from: http://europa.eu/legislation_summaries/other/l21100_pt.htm.
28. Estabelece o regime específico aplicável a alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, (2008).
29. Infomed. Resumos das Características do Medicamentos Dioralyte 2004 Available from: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2676&tipo_doc=rcm.
30. Anderson PB, Colin; Davanzo,Riccardo , et al. Razões médicas aceitáveis para uso de substitutos do leite materno2009.
31. Nestle. Factos surpreendentes acerca do Leite Materno 2013 [cited 2013 26 de Abril]. Available from: http://www.nestlebaby.com/NR/rdonlyres/961FC698-0524-472A-9650-45D8B5D3E0D0/0/Folheto_FactosSurpreendentesacercaoLeiteMaterno.pdf.
32. Levy L, Bértolo H, para a UNICEF CP. Manual de aleitamento materno. Lisboa: Comité Português para a UNICEF. 2008.
33. Que leite para o meu bebé? Farmácias Portuguesas.
34. Moraes FP. ALIMENTOS FUNCIONAIS E NUTRACÊUTICOS: DEFINIÇÕES, LEGISLAÇÃO E BENEFÍCIOS À SAÚDE. Revista Eletrônica de Farmácia. 2007;3(2).
35. Regime jurídico dos medicamentos de uso veterinário farmacológicos, Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho (1997).
36. Medicamentos Veterinários, Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho.
37. 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, Decreto-Lei n.º145/2009, de 17 de Junho (2009).

38. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536.
39. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67-S74.
40. Valores de Referência: Portal da Diabetes; [cited 2013 19 de Junho]. Available from: <http://portaldadiabetes.pt/index.php/pt/valores-de-referencia#valores-de-referencia>.
41. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2007;28(19):2375-414.
42. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho (2004).
43. 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, Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro (2004).
44. Normas Relativas à Prescrição de Medicamentos e aos Locais de Prescrição, Farmácias e Administrações Regionais de Saúde, (2003).

Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar

2.1 Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) é “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados”, que são exercidas através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), descritas em Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 (1). Os SFH são departamentos com autonomia técnica e científica, e a sua direção é, obrigatoriamente, assegurada por um farmacêutico hospitalar (2).

Compete aos SFH a produção, aquisição, armazenamento, controlo, dispensa e distribuição de medicamentos; o aconselhamento a profissionais de saúde e utentes, promovendo a utilização segura, eficaz e racional de medicamentos; e a promoção do ensino e investigação científica. Estas competências encontram-se descritas no Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962 (Anexo 4).

Os SFH do Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE (CHCB) estão localizados no piso zero do hospital, num local de fácil acesso não só a profissionais de saúde, como também a todos os utentes do CHCB. Os seus valores baseiam-se nas “pessoas, os doentes; O trabalho em equipa; A qualidade, a eficiência e a transparência” (3), e tem como missão “Proporcionar suporte ao tratamento farmacoterapêutico no processo assistencial dos utentes atendidos no Hospital, adicionando valor mediante a sua contribuição” (3).

Os recursos humanos são a base essencial dos SFH (2), e no CHCB fazem parte desta equipa a Dr^a Maria Olímpia Fonseca, Diretora dos SFH, nove Farmacêuticos, seis Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), cinco Assistentes Operacionais (AO) e uma Assistente Técnica (AT).

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar foi realizado nesta instituição entre 17 de setembro de 2012 a 2 de novembro do mesmo ano, durante o qual fiz parte de uma equipa multidisciplinar que me ensinou, apoiou e integrou nesta área da farmácia, proporcionando-me o melhor ambiente de aprendizagem e crescimento individual. Este relatório descreve as competências técnico-científicas, a estrutura e metodologias dos SFH nas suas atividades diárias.

2.2 Organização dos Serviços Farmacêuticos

Os SFH no CHCB seguem as diretrizes do Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962 (1), acima referido, o *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar* da Ordem dos Farmacêuticos (4), o *Manual da Farmácia Hospitalar* do INFARMED (2), as normas da *Joint Comission International* (JCI) (5), bem como toda a legislação vigente à FH.

Podem ser diferenciados vários sectores do exercício da farmácia hospitalar, nomeadamente a Logística, a Distribuição (na qual se insere a distribuição clássica, por níveis,

a Dose Unitária (DU) e o ambulatório), Ensaio Clínicos (SEC) e a Farmacotecnia. Também participei na Farmácia Clínica (FC), Farmacocinética, Farmacovigilância, e Informação. Cada área de atuação é descrita em mais detalhe ao longo do relatório.

No que concerne ao espaço físico, cada sector está separado e distribuído por salas e armazéns, de modo a que cada área funcione autonomamente, mas permitindo uma constante interação entre sectores. Fazem parte dos SFH do CHCB os armazéns descritos na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Armazéns dos Serviços Farmacêuticos.

Número de Armazém	Denominação do Armazém
10	Armazém central dos SF
11	Farmácia satélite do Hospital do Fundão
12	Armazém Dose unitária (Boxes , Kardex e FDS)
13	Farmacotecnia - Citotóxicos e Nutrição Parentérica
14	Pyxis ² Bloco Operatório
15	Pyxis ¹ da Urgência pediátrica
16	Pyxis ¹ da Urgência geral/SO
17	Pyxis ¹ da Urgência Geral
18	Armazém quarentena
20	Ambulatório

2.3 Logística

Segundo o *Council of Logistics Management*, a logística faz “parte da gestão da cadeia de abastecimento que planeia, implementa e controla o fluxo e armazenamento eficiente e económico de matérias-primas, materiais semiacabados e produtos acabados, bem como as informações a eles relativas, desde o ponto de origem até o ponto de consumo, com o propósito de atender às exigências dos clientes” (6).

Deste modo, o sector da logística tem como responsabilidade a seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos e produtos farmacêuticos, com o objetivo de disponibilizar o melhor aos utentes ao menor custo possível, em perfeitas condições (2) e sem interrupções ou atrasos (7).

Uma correta gestão de *stocks*, deve garantir a assistência a todos os utentes do hospital, no que respeita a medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, sem interrupções ou atrasos. Para isso deve-se adequar os fornecimentos efetuados pelos laboratórios aos consumos previstos no hospital.

² A tecnologia Pyxis consiste num sistema de distribuição semiautomático que permite um acesso rápido, seguro e rastreável dos medicamentos (22).

A gestão de *stocks* é efetuada informaticamente, com atualização automática ao se movimentar os produtos farmacêuticos. Em caso de falha informática, dever-se-á recorrer ao modelo manual em suporte de papel, com fichas do movimento dos medicamentos (entradas e saídas) (2).

Os recursos humanos afetos a este sector são um farmacêutico, um técnico de farmácia, um AO, bem como três administrativos afetos ao Serviço de Aprovisionamento (SA).

2.3.1 Seleção

A seleção dos medicamentos e produtos farmacêuticos é realizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) (2) e baseia-se quer no *Formulário Hospitalar de Medicamentos* (FHNM), quer em critérios de eficácia, segurança e custo. É no *Guia Terapêutico* do CHCB que estão incluídos todos os medicamentos e outros produtos farmacêuticos disponíveis nesta instituição, e só estes podem ser adquiridos pelos SFH.

Para a inserção de um novo medicamento no *Guia Terapêutico* é necessário avaliar se este pertence ao FNHM, se existem alternativas terapêuticas na instituição, e se apresenta a melhor relação benefício/risco e benefício/custo. Esta comissão não avalia apenas a inserção de medicamentos, também avalia a sua exclusão, caso se verifique que não têm consumo nos últimos dois anos, tenham demonstrado riscos ou sejam trocados por outras alternativas (8).

2.3.1.1 Introdução ou exclusão de medicamentos ou outros produtos farmacêuticos no Guia Terapêutico

Os medicamentos ou produtos farmacêuticos distribuídos pelos SFH e utilizados no CHCB são, primeiramente, aprovados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), e depois inseridos no *Guia Terapêutico* do hospital. O *Guia Terapêutico* consiste na lista dos fármacos e outros produtos farmacêuticos disponíveis para a prescrição ou uso na instituição. Este é atualizado constantemente na Intranet do CHCB, e divulgado trianualmente em formato de manual de bolso.

Quando se pretende introduzir um fármaco ou produto farmacêutico que não esteja disponível no CHCB, a sua solicitação é feita à CFT, mediante o preenchimento de um impresso próprio, após autorização por escrito do Diretor do Serviço. Após o envio da documentação completa à administração da CFT, é realizada a sua avaliação pela comissão. Após a avaliação, é emitido o respetivo parecer.

Caso o fármaco não seja aprovado, o clínico solicitante é informado por escrito. Se o fármaco for aprovado, com ou sem critérios de restrição, o *Guia Terapêutico* é atualizado, divulgando-se os critérios de utilização. O clínico solicitante é informado por escrito e o fármaco é disponibilizado para prescrição na aplicação informática (9). As cópias desse parecer são enviadas ao Diretor da Divisão de Aprovisionamento.

Existem, no entanto, casos excecionais onde a medicação de ambulatório de um utente pode não constar no *Guia Terapêutico*. Se o internamento previsível do utente for de curta

duração, a medicação é entregue ao enfermeiro responsável, o qual assegurará a administração regular, no horário adequado, de acordo com a prescrição médica no processo.

2.3.1.2 Autorização de utilização especial de medicamentos

Quando um clínico pretende utilizar um medicamento que não consta no *Guia Terapêutico*, nem possui Autorização de Introdução no Mercado (AIM), inicia um processo de pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE). Este pedido é submetido ao INFARMED pelos SFH, sem necessidade de aprovação por parte da CFT. Este processo está legislado segundo a *Deliberação nº 105/CA/2007* (10).

Nestes casos, cabe ao Assistente Técnico (AT) a reunião de toda a documentação necessária para o processo, nomeadamente a AIM do país de origem ou da última renovação; o Resumo das Características do Medicamento (RCM), em português; Justificação Clínica (Anexo 5), preenchida pelo Diretor do Serviço requisitante; Requerimento assinado pelo Diretor Clínico do Centro Hospitalar (Anexo 6); Declaração de Substituição de Documentação, assinada pela Diretora dos SFH, na qual declara que dispõe de toda a documentação atualizada, e tem conhecimento do conteúdo da mesma, exigida pela *Deliberação nº105/CA/2007*.

No caso do pedido de AUE ser autorizado, os SFH são informados por fax, e o AT informa o farmacêutico. De seguida, o AT insere os dados na ficha do produto na aplicação informática. Após os SFH receberem a documentação original, o original para efeito alfandegários é enviado ao laboratório representante do medicamento em causa, para procederem ao seu fornecimento, enquanto o outro original é arquivado nos SFH junto ao restante processo.

2.3.2 Sistemas e critérios de aquisição

Cada artigo tem um ponto de encomenda pré-definido baseado no consumo dos últimos meses e são encomendados quando o seu *stock* se encontra abaixo do seu ponto de encomenda. Os pontos de encomenda devem ser analisados frequentemente de forma a evitar ruturas de *stock*.

Os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são adquiridos com base no *Guia Terapêutico* do CHCB e nas necessidades terapêuticas dos utentes, e a aquisição é efetuada pelos SFH em articulação com os Serviços de Aprovisionamento (2).

O processo de aquisição inicia-se com o estudo detalhado desse artigo, que consiste na análise do *stock* atual, do consumo dos últimos seis meses, do consumo no momento (dia anterior) e previsão futura. As quantidades necessárias são definidas de acordo com a classificação dos medicamentos (A,B ou C)³, regularidade de consumo (regular, irregular ou pontual) (Tabela 2.2), tipo de aquisições, condicionantes de fornecedores, instruções do

³ Segundo a curva ABC, os *stocks* podem ser classificados como: Classe A, de maior importância, e corresponde a cerca de 20% da quantidade total e 80% do valor total; Classe B, de importância intermédia e correspondem a cerca de 30% da quantidade total e 15% do valor total; e Classe C, de menor importância, que correspondem a cerca de 50% da quantidade total e 5% do valor total (23).

Conselho de Administração (CA) e SA, e de acordo com outros fatores, nomeadamente custos e características do medicamento, como por exemplo prazo de validade.

Existem vários tipos de aquisição. Os principais são: (i) Concurso público centralizado, que tem por base o catálogo temático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS); (ii) Concurso público limitado (da instituição); (iii) Negociação direta com laboratórios, por artigo, ou em “pacote”, com ou sem “*rappel financeiro*”; (iv) Consultas diretas; (v) Compras urgentes a fornecedores locais (por exemplo, farmácias); (vi) Empréstimos a outros hospitais.

Tabela 2.2 - Estimativa de consumo de acordo com a regularidade de consumo (4).

Regularidade de Consumo	Estimativas de Consumo
Medicamentos de uso comum e consumo regular	Podem ser usados os métodos habitualmente utilizados em previsões de consumos.
Medicamentos de uso comum e consumo irregular	Deve ser avaliada a tendência de consumo. Deve ser considerado o consumo dos 2 anos anteriores. Deve ser considerada a média mensal do ano em curso.
Medicamentos para patologias raras	Deve ser avaliado o número de casos tratados anualmente.
Medicamentos de introdução recente	A previsão de consumo deve ser estimada em diálogo com os Serviços Clínicos, que propõem a introdução do medicamento à Comissão de Farmácia e Terapêutica.

Após a análise de consumos e de pontos de encomendas, bem como a avaliação da urgência da requisição dos medicamentos, são elaboradas as encomendas.

Caso a necessidade seja urgente, e já exista uma parceria ou um recurso, é elaborado um pedido de compra urgente. Caso contrário, pode-se elaborar um pedido de encomenda a um distribuidor local, ou pedir emprestado o medicamento em causa a um outro hospital, se este for de uso exclusivo hospitalar. Se o pedido não for urgente, os pedidos são feitos a fornecedores escolhidos por parcerias ou concursos. Todos os pedidos de compra são efetuados por via eletrónica para o aprovisionamento, que procede à validação e emissão da respetiva nota de encomenda (11).

Os farmacêuticos afetos ao sector de logística devem salvaguardar que não são adquiridos medicamentos ou outros produtos de saúde que não constem no *Guia Terapêutico*, salvo se forem autorizados previamente pela CFT (12).

2.3.3 Receção e conferência de produtos adquiridos

Os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são, em primeiro lugar, rececionados pelo Serviço de Aprovisionamento, e depois encaminhados para os SFH, juntamente com as respetivas guias de receção. Aqui, um técnico de farmácia afeto ao armazém central dos SF e um funcionário do SA conferem quantitativamente (se a quantidade corresponde ao pedido) e

qualitativamente (se o produto enviado corresponde ao produto pedido e condições de armazenamento), além de se conferir os lotes e prazos de validade. Esta verificação é realizada pela guia de remessa emitida pelos Serviços Administrativos, a qual é validada e assinada no caso de conformidade. Em caso de qualquer não conformidade, é alertado o farmacêutico responsável por este sector.

Todos os produtos recebidos devem ser sujeitos a um controlo minucioso em termos de verificação de conformidade (7), e caso os produtos apresentem embalagens danificadas ou cujo transporte não respeite condições especiais de conservação, nomeadamente a interrupção da cadeia de frio, são recusados e devolvidos ao laboratório. Para evitar a interrupção da cadeia de frio, os medicamentos termolábeis têm prioridade sobre os restantes. Após a verificação e validação, os medicamentos são encaminhados para o armazém central (Armazém 10), onde são armazenados e redistribuídos para os restantes sectores.

Este processo de receção é realizado pelo menos uma vez por dia, ou duas vezes por dia quando necessário.

Alguns produtos farmacêuticos (derivados do plasma, interferons, matérias-primas) com maior risco de contaminação e transmissão de doenças através do sangue têm de se fazer acompanhar pelo boletim de análise e eventualmente ficha de dados de segurança. Se tal não acontecer, não poderão ser rececionados, e ficam de quarentena até à chegada do respetivo boletim.

Fica a cargo do Serviço de Aprovisionamento o registo na aplicação informática da entrada dos medicamentos e produtos farmacêuticos, e a sua conferência pela administrativa do Serviço Farmacêutico no dia seguinte à verificação dos lotes e prazos de validade, pela guia de entrada que fica nos SF.

Como a distribuição dos medicamentos é feita relativamente à unidade, e não à embalagem, para todos os medicamentos que não estejam devidamente identificados individualmente (por exemplo, blisters que apenas contenham a data e validade e lote na margem), são criados rótulos para a sua correta identificação. Existe uma folha de registo com os seguintes parâmetros: nome por DCI (Denominação Comum Internacional); nome comercial; laboratório; forma farmacêutica e dose; lote e validade; número de medicamentos rotulados; exemplo do rótulo; quem fez o rótulo; responsável pela rotulação; e o responsável pela conferência e validação dos produtos rotulados.

A constante verificação e validação deste processo, por parte de diferentes colaboradores permite melhor detetar possíveis erros e corrigi-los. Os medicamentos a rotular são registados em pasta própria, para depois se fazer a contabilização destes produtos. A emissão e impressão do rótulo são da responsabilidade do TDT, e a rotulagem dos medicamentos responsabilidade dos Assistentes Operacionais dos SF. A validação pode ser realizada tanto pelo TDT ou por um AO desde que não tenham sido os próprios a rotular.

A área onde é rececionada os medicamentos segue as indicações do “*Manual da Farmácia Hospitalar*” (2), e tem acesso direto ao exterior, bem como fácil acesso ao armazém do SFH,

apesar de fisicamente separada deste; tem portas com largura suficiente para entrada de grandes volumes; e protege devidamente as remessas em relação às condições climatéricas.

O indicador de qualidade deste sector é o registo das conformidades ou não conformidades da receção, quer sejam quantitativas ou qualitativas.

2.3.4 Armazenamento

Os SFH garantem as condições necessárias de espaço, luz (proteção da luz solar direta), temperatura (inferior a 25° C), humidade (inferior a 60%) e segurança para armazenamento dos medicamentos (4).

O armazém central é gerido por um sistema informático que permite uma melhor gestão de *stock*. Este armazém está equipado com portas largas que permitem a circulação de grandes volumes e tem dimensões necessárias à instalação de suportes para medicamentos e soluções de grande volume, de modo a que nenhum assente diretamente no chão (2).

De modo a gerir melhor os *stocks* e diminuir os desperdícios, os SFH seguem a regra “*first expire - first out*”, ou seja, são dispensados primeiro os medicamentos com menor prazo de validade.

Os medicamentos e outros produtos são acondicionados, normalmente feito pelo Assistente Operacional sob orientação do Técnico de Farmácia (TF). A exceção acontece com os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), cujo armazenamento é sempre realizado pelo TF.

No armazém central (armazém 10), os medicamentos são distribuídos por diversos sectores ou prateleiras, sendo organizados em cada um deles por ordem alfabética da DCI e identificados com etiqueta com código de barras. Estes sectores estão divididos em: (i) sector geral (artigos de uso geral e subdividido em grupos específicos - antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, formas para uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anticoncepcionais); (ii) reservas (prateleiras para artigos cuja quantidade não permite acondicionar a totalidade no seu espaço próprio); (iii) alimentação entérica e parentérica; (iv) estupefacientes e psicotrópicos (em cofre metálico de dupla fechadura, submetidos a um rigoroso controlo); (v) produtos termolábeis (produtos sensíveis à temperatura que necessitam de ser acondicionados em câmara frigorífica ou congelador); (vi) matérias-primas (no laboratório); (vii) injetáveis de grande volume; (viii) desinfetantes; (ix) e inflamáveis.

Diariamente são contabilizados medicamentos e produtos farmacêuticos no armazém 10 (central) para controlo de *stock*. Entre terça e quinta feira, no armazém 12 (Dose Unitária) são contabilizados os mesmos medicamentos do armazém 10, para posterior comparação, pois é comum haver contante transferência de medicamentos entre estes dois armazéns. Na segunda-feira e sexta-feira, não são contabilizados medicamentos no armazém 12, devido ao volume de trabalho nesses dias, pelo que se aproveita para contar o *stock* de produtos com menos rotatividade no armazém central.

A contagem de medicamentos respeita a ordem do sistema de classificação ABC, onde é dada maior importância aos produtos de categoria A e B, que são contados com maior regularidade, enquanto os produtos da categoria C são contabilizados com menor frequência. Após a contagem, além de se comparar as quantidades entre os dois armazéns, são confrontados os resultados da contagem com os dados de *stock* na aplicação informática. Se se detetar algum erro, procede-se ao seu despiste e respetiva correção.

Os citotóxicos, devido ao seu risco de contaminação, são armazenados separadamente dos outros medicamentos (2), onde as estantes possuem uma barreira de proteção para evitar a sua queda accidental destes fármacos, minimizando o risco de derrame e contaminação. Nestes locais também existe um estoque de emergência no caso de derrames.

A sala de inflamáveis, apesar de fazer parte do armazém 10, encontra-se separada fisicamente deste. Segue as diretivas aconselhadas, designadamente encontra-se equipada com uma porta corta-fogo de fecho automático a abrir para fora, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, chão impermeável, rebaixado e drenado para bacia coletora, não ligada ao esgoto (2), detetor de fumos, sistema de ventilação, e chuveiro de deflagração automática (4).

2.3.5 Sinalética

De modo a evitar e diminuir os erros na identificação de medicamentos, além de identificados por DCI e código de barras, existem outras sinaléticas. No caso de dosagens diferentes do mesmo fármaco, é usado um código de cores onde o verde indica a dosagem menor, o amarelo a dosagem intermédia, e o vermelho a dosagem mais alta. Medicamentos com embalagens semelhantes (*look-alike*) quando armazenados na mesma gaveta ou prateleira são identificados com um sinal de “STOP”. Os fármacos com nomes semelhantes (*sound-alike*), a porção do nome que difere é enfatizado com maiúsculas. No caso de medicamentos potencialmente perigosos, estes são identificados com um sinal de perigo.

2.4 Distribuição

Os SFH são responsáveis pelos medicamentos e produtos farmacêuticos utilizados no hospital, quer para doentes em regime de internamento, quer em regime de ambulatório. A Distribuição de Medicamentos é o denominador comum e a face mais visível da atividade farmacêutica em todos os estabelecimentos hospitalares, pois torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta, para cada doente e todos os doentes do hospital (4).

A distribuição de medicamentos tem como principais objetivos: (i) garantir o cumprimento da prescrição; (ii) racionalizar a distribuição e custos dos medicamentos; (iii) diminuir os erros relacionados com a medicação; (iv) monitorizar a terapêutica; (v) reduzir o tempo de enfermagem dedicado às tarefas administrativas e manipulação dos medicamentos (2).

É a partir do armazém central que se faz a distribuição e reposição de *stock* para os restantes armazéns dos SFH, incluindo os armazéns satélite, e para os Serviços Clínicos (SC).

Esta distribuição pode ser feita mediante: (i) requisição eletrónica a partir de um perfil de *stock* pré-definido (sistema clássico); (ii) carregamento e trocas de carros (reposição de *stocks* nivelados) (iii) distribuição semiautomática, através do sistema Pyxis™. Outros sistemas de distribuição, nomeadamente a Dose Unitária (DU) e o ambulatório, não estão afetos ao armazém central.

2.4.1 Distribuição clássica

Para cada armazém e Serviços Clínicos do CHCB é estabelecida e definida a composição de *stock* do serviço e armazém periférico, com base nos seus perfis de consumo. A elaboração dos perfis de consumo tem como base o consumo de cada SC nos últimos seis meses.

Os perfis são registados na aplicação informática, e com base nestes, o Enfermeiro Chefe (ou enfermeiro em quem ele delegue essa competência) gera uma requisição eletrónica para repor os *stocks*. No caso dos armazéns periféricos, essa responsabilidade é do técnico ou farmacêutico responsável pelo sector.

Após receção da requisição, esta é impressa e aviada pelo técnico ou AO afeto ao armazém central. Quando estes pedidos são feitos até às 14:00 horas, há a garantia que estes são atendidos no próprio dia; caso a requisição tenha sido realizado após esta hora, os pedidos são realizados no dia útil seguinte.

Antes de cada requisição sair do armazém, um técnico faz a conferência e dá saída dos medicamentos no sistema informático. A responsabilidade de levar a medicação a cada serviço cabe aos AO dos SF.

Este modelo de distribuição acarreta algumas desvantagens, como: (i) ausência de interpretação da prescrição médica; (ii) falta de intervenção do farmacêutico na terapêutica de cada doente; (iii) maior dificuldade de integração na equipa prestadora de cuidados de saúde; (iv) risco de acumulação de medicamentos; (v) e possibilidade de erros de transcrição (7).

2.4.2 Reposição por *stocks* nivelados

A reposição por *stocks* nivelados consiste nos *stocks* existentes nas enfermarias, nos carros e nos Pyxis™.

Tal como na distribuição clássica, é definido um *stock* quantitativo e qualitativo, baseado nas necessidades do serviço em questão.

Existem carros de medicação que permitem a reposição de níveis, disponibilizando medicamentos nos Serviços de Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica, e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). Dependendo do serviço, uma ou duas vezes por semana, está calendarizada a reposição da medicação dos carros pelos SFH. Nos serviços UCI e UAVC existem dois carros; quando um carro é repostado, é levado para o serviço pelo AO no dia e hora acordado, e trocado por outro, que é de novo trazido para os SFH

para reposição do *stock*. Para os outros serviços, como só existe um carro disponível, quando este é trazido para os SFH, é restituído o *stock* definido com a maior celeridade possível, para ser levado de novo para o Serviço Clínico.

No final de cada mês, além de se repor os *stocks*, também se efetua a verificação dos prazos de validades de todos os medicamentos existentes nos carros, retirando-se os que irão expirar antes de nova reposição.

Os sistemas de distribuição Pyxis™ consistem em armários e gavetas controlados eletronicamente, tornando a medicação segura e de acesso rápido pelos profissionais de saúde nos SC. O seu *software* permite evitar erros de medicação, maior controlo de *stocks* e a possibilidade de receber alertas quando um determinado medicamento existe em quantidades mínimas. Como para aceder aos medicamentos contidos no Pyxis™ é necessário inserir o código mecanográfico dos profissionais de saúde, seguido de identificação por leitura da impressão digital, é possível registar o profissional de saúde que retira o medicamento do Pyxis™. Isto permite diminuir o número de furtos ou extravios de medicamentos.

O TDT responsável pela reposição de carros, também tem a função de repor os sistemas de distribuição semiautomática Pyxis™, com exceção dos MEP, que ficam a cargo dos farmacêuticos responsáveis pelos circuitos de medicamentos de controlo especial. Estes sistemas de distribuição encontram-se no Bloco Operatório, na Urgência Pediátrica e Urgência Geral. Têm também um *stock* pré-estabelecido, com *stock* mínimo e máximo definidos. A periodicidade da reposição também está definida e é constante, sendo uma ou duas vezes por semana, conforme o serviço. Caso algum medicamento atinja o *stock* mínimo definido nalgum Pyxis™, este é repostado com a maior brevidade possível, mesmo que a reposição não esteja calendarizada. Isto permite evitar a rutura de *stock* nos SC de maior urgência. Em cada reposição, além de serem verificados todos os prazos de validade, também é confirmado a quantidade existente para maior controlo de *stock*, de modo a evitar extravios de medicamentos.

2.4.3 Distribuição individual em dose unitária

Considera-se a distribuição individual em Dose Unitária a distribuição da medicação referente aos doentes internados no CHCB, para um período de 24 horas. Anos de experiência e reflexão continuam a demonstrar como sendo o sistema de distribuição mais seguro e eficaz (4). As vantagens deste sistema de distribuição incluem (2): (i) aumentar a segurança do circuito de medicamentos; (ii) conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes; (iii) diminuir riscos de interações; (iv) racionalizar a terapêutica; (v) permitir que os enfermeiros dediquem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos aos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos; (vi) atribuir mais corretamente os custos; (vii) reduzir os desperdícios.

A nível de instalações, o sector da DU está distribuído em duas salas: a sala de validação, e a sala de preparação designada como o armazém 12. Está equipado com computadores com o sistema informático que suporta as prescrições eletrónicas, com um sistema de distribuição semiautomático KARDEX, e um sistema automático de reembalagem FDS. O uso de

equipamentos semiautomáticos e automáticos permite reduzir os erros, reduzir o tempo de distribuição e melhorar a qualidade do trabalho executado, e racionalizar os recursos nas unidades de distribuição (2).

Os farmacêuticos afetos a este sector têm como responsabilidade a interpretação, validação e dispensa de medicação. É na sala de validação que os farmacêuticos recebem as prescrições eletrónicas, validam as mesmas, e geram o perfil farmacoterapêutico de cada serviço de internamento (mapa terapêutico). A validação consiste na confirmação da medicação prescrita, para detetar se existe algum tipo de não conformidade, como interações, alergias, posologias não adequadas, duplicação de terapêutica, prescrição de medicamentos que não consistem no *Guia Terapêutico*, ou quantidade de medicamentos não correta.

Quer no caso das prescrições dos serviços de UCI e AVC, por terem um sistema informático incompatível com o sistema informático dos SFH, quer no caso de prescrições em papel, é necessário um passo adicional, a transcrição para formato eletrónico. Este passo, principalmente nas situações de prescrições manuais, é fonte de erros, uma vez que proporciona interpretações incorretas das prescrições. De modo a eliminar os erros, as prescrições eletrónicas são fortemente encorajadas no CHCB.

Após a validação das prescrições, é gerado o mapa terapêutico, que consiste na listagem de medicamentos, por serviço, para cada doente, a partir da qual se prepara as gavetas das cassetes de unidose. Estas listagens são enviadas para os sistemas Kardex e FDS, para que se possa iniciar o processo de distribuição, bem como são impressos para que os técnicos possam consultar os mapas. Cabe aos TDT afetos a este sector a preparação destas cassetes.

Os medicamentos enviados para as enfermarias são arrumados em cassetes, cada uma com 24 gavetas individualizadas. As gavetas, por sua vez, são divididas em 4 compartimentos: medicação da manhã, tarde, noite e SOS. A exceção desta ordem verifica-se no serviço de Psiquiatria, onde a gaveta se divide em medicação da manhã, almoço/início da tarde; tarde e noite. Cada gaveta tem que estar devidamente identificada, com o nome do serviço, número da cama, identificação do doente (nome, data de nascimento); número de processo, data do dia da entrega da medicação. É importante que o doente seja identificado com pelo menos dois critérios, para diminuir os erros de identificação, e por sua vez, os erros de administração. O número de cama não deve ser fator de identificação, uma vez que ocorrem trocas de camas diariamente, o que pode proporcionar trocas na identificação do utente.

A medicação cujas dimensões sejam maiores que as gavetas, são enviados aos SC em caixas de plástico duro próprias, identificadas com o nome do serviço. Cada medicamento é identificado individualmente com etiquetas, com os mesmos dados da identificação de gavetas.

Após os medicamentos serem devidamente distribuídos pelos doentes, todas as gavetas e caixas são verificadas por um farmacêutico, para garantir que não existem erros no envio da medicação.

Um dos parâmetros para o controlo de qualidade é o registo de conformidade/não conformidade, caso esteja tudo correto ou tenham sido encontrados erros, respetivamente. As

não conformidades encontradas são registadas numa tabela, especificando o tipo de erro, a descrição do erro, o responsável pela sua deteção e a forma da sua correção.

A hora de envio da medicação em DU está estipulada para cada serviço, e até à saída das cassetes dos SFH para cada SC são constantemente verificadas as alterações das prescrições e altas dos doentes. Tenta-se ao máximo que a medicação enviada seja a mais atual possível, efetuando todas as alterações verificadas. Em caso de alta, a medicação do doente em causa é totalmente retirada. Após o envio da medicação unidose para as enfermarias, os pedidos ou alterações de prescrições são apenas respondidos caso sejam de carácter urgente, ou caso não haja *stock* nas enfermarias. Até às 19:00 horas, está sempre um farmacêutico de serviço para atender a estes pedidos urgentes, e a partir das 19:00 horas até às 9:00 horas do dia seguinte, fica apenas de prevenção.

A medicação em DU é preparada diariamente, mas na véspera de feriados ou de fins de semana é preparada para dois ou três dias, respetivamente, pois durante estes dias os recursos humanos são menores e são apenas garantidos os serviços mínimos. O farmacêutico que está responsável pelos dias de fim de semana ou feriados tem apenas de fazer as alterações antes de enviar a medicação para cada SC.

A medicação é enviada para os Serviços Clínicos selada.

2.4.3.1 Farmácia clínica

Semanalmente, são realizadas visitas e reuniões clínicas multidisciplinares em determinados serviços (UAVC, Gastrenterologia e Cirurgias I e II), que reúne todos os profissionais de saúde, ou outros, que intervêm no tratamento e recuperação dos doentes, nomeadamente farmacêuticos, médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e assistentes sociais.

A troca de conhecimento entre os profissionais de saúde tem um papel importantíssimo na recuperação dos utentes, relevando a importância destes encontros nos SC mais críticos. Estas reuniões têm como objetivo a discussão do tratamento e evolução de cada utente individualmente, de modo a personalizar e otimizar os tratamentos em cada situação específica. O papel do farmacêutico no acompanhamento da visita médica é o seguimento farmacoterapêutico e assegurar a terapia mais correta, segura e eficaz.

2.4.3.2 Farmacocinética clínica

Compete os farmacêuticos afetos à DU a monitorização de fármacos com margem terapêutica estreita e efeitos adversos graves, nomeadamente aminoglicosídeos (gentamicina) e vancomicina.

Devido aos riscos inertes e curta janela terapêutica associados a estes fármacos, é necessário um controlo apertado das concentrações séricas, uma vez que a sua acumulação ou excessiva *clearance* pode levar a efeitos tóxicos ou falha na terapia, respetivamente.

Assim, periodicamente é solicitado pelo farmacêutico análises sanguíneas para determinar as concentrações do fármaco, que são agendadas conforme o esquema terapêutico

do doente. Após a análise dos resultados das análises clínicas, o farmacêutico consegue determinar e recomendar ao médico a melhor posologia para cada doente, personalizando a sua medicação.

Este processo tem como vantagens a otimização da farmacoterapia, a maximização da eficácia do fármaco, a minimização de efeitos adversos, e a diminuição de desperdícios e custos relacionados com a medicação.

2.4.4 Distribuição a doentes em ambulatório

A distribuição da medicação a doentes em regime de ambulatório nos SFH do CHCB é realizada numa sala própria, com acesso ao exterior e acessível aos utentes, tendo as condições adequadas para garantir a conservação dos medicamentos, bem como para garantir a privacidade e bem-estar do utente (2). Este local também é denominado como “Armazém 20” e funciona de segunda a sábado, das 9:00 às 19:00 horas de segunda à sexta, e das 9:00 às 16:00 horas aos sábados.

A sala está devidamente equipada, seguindo as normas do *Manual da Farmácia Hospitalar*, possuindo armários, um cofre metálico de dupla fechadura para armazenar os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, um dispensador automático Consis, dois armários frigoríficos, tendo a temperaturas, humidade e luminosidade controladas e adequadas para garantir a conservação dos medicamentos. Além disso, dispõe de um sistema informático atualizado continuamente, que possibilita aceder aos dados dos utentes, acesso à prescrição eletrónica (caso o prescritor assim o tenha feito), e dados sobre o *stock* disponível nos SFH.

Este tipo de distribuição ao utente surgiu da necessidade de se fazer face a situações de emergência em que o fornecimento de medicamentos não possa ser assegurado pelas farmácias comunitárias, situações em que a comparticipação de certos medicamentos só é a 100% se forem dispensados nos SFH, bem como da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados. Esta vigilância e controlo são importantes não só pelas características próprias das patologias, como também pela potencial carga tóxica dos fármacos utilizados no seu tratamento e consequentes efeitos secundários, e da necessidade de assegurar a adesão dos utentes à farmacoterapia (2,4).

A distribuição em ambulatório tem como vantagens a redução de custos relacionados com o internamento hospitalar, a redução dos riscos inerentes a um internamento e a possibilidade de o doente continuar o tratamento em ambiente familiar (2).

Em regime de ambulatório são cedidos gratuitamente medicamentos legislados aos doentes afetos à consulta externa, e estão tabelados no Anexo 7. Também podem ser cedidas terapêuticas não legisladas, normalmente de última linha e avaliados caso-a-caso, e desde que aprovados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica. Não é permitido vender medicamentos ao público nos SFH, exceto: a) quando na localidade não exista farmácia particular; b) quando, em situação de emergência individual ou coletiva, se apure não haver no mercado local os

medicamentos necessários; c) quando as farmácias pertençam à Santas Casas da Misericórdia que já possuam alvará de venda ao público (1).

Para que sejam cedidos medicamentos é necessário uma prescrição médica eletrónica ou em papel, emitida por um médico do CHCB. Como exceção existem os medicamentos biológicos, que podem ser prescritos noutros hospitais ou consultórios privados em consultas especializadas. No CHCB é encorajada a prescrição eletrónica, uma vez que apresenta numerosas vantagens, que vão desde da possibilidade de aceder a formulários ou linhas orientadoras, à eliminação dos erros associados à transcrição de receitas médicas em papel. Na prescrição médica deve constar a identificação do doente, do médico, local da prescrição, data de emissão, nome do fármaco (por DCI), dose, posologia, duração do tratamento e forma farmacêutica.

Antes da entrega do medicamento verifica-se se a prescrição é válida e se está corretamente preenchida, verificando os dados do doente, episódio de consulta, médico prescritor, como se confirma também o histórico clínico do utente e se compara a prescrições anteriores, para apurar possíveis erros no ato da prescrição. Em caso de qualquer dúvida ou incoerência, o farmacêutico responsável deve averiguar se o tratamento está correto, podendo perguntar ao próprio utente se houve alguma alteração, ou telefonando ao médico prescritor para esclarecimento. Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a esta interação farmacêutico-médico, realçando a importância de uma equipa diversificada e multidisciplinar na área da saúde.

No ato da entrega é importante certificar que o utente está informado sobre a posologia, devendo esclarecer-lhe qualquer dúvida existente, uma vez que o farmacêutico é o último profissional de saúde com quem o utente tem contacto antes de iniciar o tratamento. De forma a diminuir os erros associados à administração e informar o doente sobre as características do medicamento, os SFH do CHCB elaboraram folhetos informativos resumidos e com linguagem simples. Nestes folhetos constam informações como o nome do fármaco, nome comercial se possível, dosagem, forma farmacêutica, condições de armazenamento, advertência e precauções, efeitos secundários comuns e contactos telefónicos do sector do ambulatório dos SFH para esclarecimento de dúvidas. Também foram elaborados pictogramas, com imagens simples, para ajudar pessoas iliteratas ou com dificuldades em interpretar a posologia ou outros cuidados. Os pictogramas disponíveis são: “tomar depois de comer”; “tomar antes de comer”; “guardar os medicamentos no frigorífico”; “não partir nem esmagar comprimidos. Não abrir cápsulas”; “não ingerir bebidas alcoólicas enquanto estiver a tomar o medicamento”.

Caso a receita seja em papel, esta deve ser assinada por quem a levanta (próprio utente, familiar ou amigo); caso a prescrição seja eletrónica, coloca-se o nome da pessoa que levantou a medicação nas anotações do farmacêutico.

Após a dispensa, imputa-se a saída dos medicamentos associados à receita, onde se regista o nome do fármaco, forma farmacêutica, dosagem, unidades dispensadas e lotes correspondentes. Nestes registos é sempre usado o número de unidades da forma farmacêutica, e nunca por número de embalagens, mesmo que o medicamento seja apenas cedido em caixas.

No fim é gerado um número de imputação que está apenas associado à prescrição correspondente, que é registado na impressão da prescrição em papel, caso esta não seja eletrónica.

Todos os dias são confirmadas todas as imputações do dia anterior, onde se confirma o utente, número de processo, medicamento cedido, número e lote das unidades cedidas. Isto permite evitar extravios ou erros cometidos, para se detetar ou corrigir qualquer falha com a maior brevidade possível.

As receitas em papel são guardadas em *dossiers*, separadas por especialidades clínicas. Dentro de cada *dossier*, ainda são separadas por: fornecidas na totalidade; ou fornecidas parcialmente, caso ainda não tenha sido fornecida a quantidade prescrita. Diariamente é ainda realizado o envio do receituário para faturação à ACSS ou ARS (Administração Regional de Saúde). O receituário faturável inclui os medicamentos biológicos prescritos noutros hospitais ou em consultórios particulares, e medicamentos destinados à esclerose múltipla e hepatite C.

A quantidade que se cede corresponde a medicação para um mês, com a exceção dos contraceptivos hormonais, que são cedidos para três meses.

Caso seja necessário, é possível enviar a medicação pelo correio. Neste caso o utente tem que provar que está a viver a mais de 25 Km hospital e que não tem meios de se deslocar a este. A medicação enviada é normalmente correspondente a um mês de tratamento, à exceção de alguns medicamentos de baixo valor económico, que podem ser enviados para dois meses de tratamento. Não se podem enviar medicamentos de alto valor económico, contraceptivos, ou com necessidade de refrigeração.

No sector do ambulatório é realizado um seguimento farmacoterapêutico de certas patologias, como por exemplo, oncológicas, esclerose múltipla, vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou hepatite C, para o qual foi criada uma folha de dados Excel, na qual se regista o nome do doente, data referente ao levantamento da medicação e data prevista para nova cedência, bem como outras informações relevantes do tratamento (efeitos adversos, suspensão da terapia e motivos, entre outros). Este documento está agrupado por patologia, e dentro destas, separado por medicamento. Esta prática permite seguir melhor os doentes com doenças crónicas, avaliar o uso de fármacos de elevado valor económico, avaliar e promover a correta adesão à terapêutica, e controlar melhor os *stocks* para garantir a disponibilidade e continuidade de tratamento, bem como detetar rapidamente se algum doente deixou de levantar a medicação.

Semanalmente, é realizado um inventário de todos os medicamentos disponíveis no armazém 20, comparando-se os dados indicados pelo programa informático com o *stock* real. Isto permite ter um maior controlo do *stock*, diminuir erros, e averiguar e corrigir possíveis erros com maior celeridade possível.

2.4.5 Medicamentos sujeitos a controlo especial: estupefacientes e psicotrópicos e hemoderivados em ambiente de ambulatório

É da responsabilidade dos farmacêuticos do ambulatório os circuitos de medicamentos sujeitos a controlo especial.

2.4.5.1 Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados são produtos derivados do plasma que, devido ao risco de contaminação e transmissão de doenças infecciosas aos doentes que necessitam desta terapia, têm um circuito mais restrito e devidamente regulamentado. Os procedimentos de registo de requisição, distribuição e administração destes medicamentos estão descritos pelo *despacho conjunto nº1051/2000, de 14 de Setembro*.

A responsabilidade deste circuito no CHCB está afeto ao ambulatório, que após a prescrição médica, a deve validar. Caso esteja tudo conforme, deve calcular a quantidade necessária para o tratamento e estimar o término da administração; caso contrário deve contactar o médico prescritor.

Para a dispensa destes medicamentos é necessário um requerimento especial (Anexo 8), sendo constituído por duas vias: a via da farmácia e a via de serviço. Antes de se ceder qualquer produto hemoderivado é necessário verificar se está devidamente preenchido, sendo o quadro C preenchido pelo farmacêutico. O quadro D deve ser preenchido aquando a administração do medicamento. A via da farmácia fica guardada nos arquivos do ambulatório, enquanto a via de serviço fica à responsabilidade dos Serviços Clínicos.

Estes produtos são administrado a um doente específico, pelo quando se procede à cedência, todas as embalagens são identificadas com etiquetas com o nome do doente e o número de processo. Isto é importante no caso de ser necessário identificar os doentes a quem tenha sido administrado um determinado lote, quando, por exemplo, se pretende investigar eventual relação de casualidade entre a terapêutica administrada e deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue.

Caso não seja necessário administrar todos os produtos hemoderivados, estes devem ser devolvidos num prazo de 24 horas após a terminação do tratamento. Caso assim aconteça, é registado que o produto foi devolvido e se encontra “conforme” para ser usado noutro doente, e registado no quadro D a devolução.

Para encerrar o circuito dos hemoderivados, o farmacêutico responsável dirige-se aos Serviços Clínicos, e consulta a via de serviço para verificar se todos os medicamentos hemoderivados foram administrados, bem como se toda a documentação referente a estes produtos está devidamente preenchida, nomeadamente se se encontram registados os dados referentes ao hemoderivado, dose, quantidade, lote, laboratório de origem, assinatura e número mecanográfico do enfermeiro. Para terminar, toda a documentação é arquivada.

2.4.5.2 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

São considerados Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) os fármacos descritos em *Decreto-Lei 15/93 de 22 de Janeiro*. Devido às características destes medicamentos e legislação própria, os MEP têm um circuito próprio, e devem ser guardados num cofre metálico de dupla fechadura, com acesso restrito. Estas medidas pretendem evitar o uso ilícitos destas substâncias e a sua venda em mercados ilegais (13).

Nos SFH, os MEP encontram-se nos armazéns 10 (central) e 20 (ambulatório), devidamente armazenados e guardados. Semanalmente é feita a contagem de todas as existências, realizada pelo farmacêutico e um assistente técnico. Efetua-se o registo dessas contagens e compara-se com os dados informáticos sobre os *stocks*. Em caso de qualquer não conformidade, a detenção do possível erro e respetiva correção devem ser efetuados com a maior celeridade possível.

Nas enfermarias de cada serviço, existem um *stock* pré- definido de MEP, acordado entre os SFH e Serviços Clínicos. Tal como nos armazéns dos SFH, são guardados em cofres metálicos, com duas fechaduras.

O início deste circuito começa com uma requisição pelos SC, com livros de registos e requisições próprio, denominado “Anexo X”. Este livro de requisições é de venda exclusiva da Imprensa Nacional da Casa da Moeda e aprovado pelo INFARMED. Neste livro consta duas folhas A5, um original e um duplicado autocopiativo (Anexo 9), por cada requisição.

Para ceder estes medicamentos para reposição, o “Anexo X” deve ser corretamente preenchido pelos enfermeiros, assinado pelo Diretor de serviço (ou substituto legal) e validado pelo farmacêutico. A folha original fica arquivada nos SFH, enquanto o duplicado fica nos SC.

Em cada requisição, cada documento do “Anexo X” corresponde apenas a uma substância ativa, onde também deve constar o nome dos doentes que receberam essa medicação, com o respetivo número de processo clínico, dosagem, data da administração e responsável pela administração.

Quando se imputa no sistema informático a saída destes medicamentos para os SC é sempre registado os lotes cedidos, para maior controlo das existências de cada SC. Após a dispensa, no dia útil seguinte são sempre conferidas todas as requisições.

Mensalmente, os farmacêuticos afetos ao ambulatório deslocam-se a cada SC para contar os MEP existentes e respetivos lotes e datas de validade. Caso as validades estejam quase a expirar, trocam-se por outros MEP com validade mais alargada. De modo a reduzir o desperdício, tenta-se encaminhar o MEP de curta validade onde o seu uso é mais prevalente.

Também é da responsabilidade dos farmacêuticos afetos a este sector fazer a reposição dos MEP nos PyxisTM existentes. Durante a reposição verifica-se sempre o *stock* existente, a sua validade e respetivos lotes. Sempre que um medicamento tem uma validade curta, tenta-se sempre trocar para um serviço em que a rotatividade deste seja maior, de modo a evitar desperdícios e recursos.

Trimestralmente é enviado ao INFARMED todos os movimentos relacionados com os MEP, em suporte informático. Esta atividade é da responsabilidade do Assistente Técnico.

2.5 Farmacotecnia

Até à década de 60 do século XX, a indústria farmacêutica era praticamente inexistente, e a utilização de medicamentos dependia quase exclusivamente da produção hospitalar (14). A evolução na intervenção farmacêutica hospitalar estabelece-se em paralelo com a revolução tecnológica iniciada nessa década (14), e atualmente existe uma vasta variedade de formulações e formas farmacêuticas disponíveis no mercado. Presentemente, são poucos os medicamentos produzidos nos hospitais (2), contudo, a farmacotecnia continua a ser uma área fundamental na preparação de medicamentos, uma vez que a farmacoterapia tende a ser cada vez mais dirigida e individualizada com base nas características do doente.

Na FH pode-se produzir preparações destinadas a um doente específico ou para doentes potenciais. As primeiras são preparações individuais para um único utente e pressupõem o seu uso imediato, enquanto as últimas podem ser preparadas com antecedência em maior escala e por lotes (4).

O sector da farmacotecnia no CHCB inclui: (i) a preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis; (ii) a preparação de nutrição parentérica (NP); (iii) a preparação de manipulados não estéreis; (iv) a reembalagem de medicamentos orais sólidos; (v) e a produção de água purificada.

Até 2010 também eram preparadas manipulações estéreis nos SFH além da NP, como soluções injetáveis e colírios. Mas desde esse ano que não são preparados no CHCB, uma vez que a indústria farmacêutica tem capacidade de colmatar a necessidade destes produtos farmacêuticos. No entanto, o sector da farmacotecnia está equipado e capacitado para preparar qualquer manipulação estéril que seja requerida a qualquer momento.

No que concerne às instalações deste sector, estas correspondem ao laboratório de manipulados não estéreis, armazém de matérias-primas, sala de preparação de água purificada e à sala de preparação de citotóxicos injetáveis e NP (armazém 13). Esta última sala é equipada por dois sistemas modulares de salas limpas, um para preparação de citotóxicos e outro para preparação de NP e manipulados estéreis. As salas limpas têm as superfícies expostas lisas, impermeáveis, sem juntas, para minimizar a libertação e acumulação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação de agentes de limpeza e desinfetantes, quando for o caso disso (2).

O *stock* disponível neste sector é contabilizado semanalmente no armazém 13 e mensalmente no armazém de matérias-primas. É feita a comparação entre os registos informáticos e o *stock* real, em que as discrepâncias são despistadas, corrigidas e anotadas para controlo de qualidade. Afetos a este sector encontram-se atualmente dois farmacêuticos e um TDT.

As matérias-primas usadas nas preparações devem ser adquiridas de acordo com as especificações estabelecidas tendo em vista o fim a que se destinam e às exigências da *Farmacopeia Portuguesa* ou *Europeia* (4), e devem fazer-se acompanhar do boletim analítico que garante a sua qualidade.

2.5.1 Preparação de citotóxicos injetáveis e medicamentos biológicos

A centralização da preparação de citotóxicos nos SFH traz como vantagens (7): (i) a racionalização da utilização destes fármacos (ii) melhor gestão do risco, porque os fármacos são preparados em câmara de fluxo laminar vertical, por profissionais qualificados; (iii) integração do farmacêutico na equipa de oncologia; (iv) disponibilizar o tempo dos médicos e enfermeiros para tarefas para as quais estão mais vocacionados; (v) gestão de *stocks* mais eficaz.

As condições de manipulação de citotóxicos e medicamentos biológicos requerem uma atenção especial, não só devido ao seu valor comercial, mas principalmente devido ao elevado risco carcinogénico para o operador.

A quimioterapia tem, cada vez mais, uma importância crescente na terapia a nível hospitalar dado o rápido aumento do número de doenças neoplásicas. A natureza das drogas utilizadas nestes tratamentos é tóxica e bastante agressiva para as células, atingindo-as indiferenciadamente. Desta forma, dá-se especial atenção à segurança dos profissionais que as manipulam, no que respeita à sua proteção e condições de trabalho durante a preparação dos medicamentos citotóxicos (15).

Para a preparação de citotóxicos é necessário que os operadores estejam equipados com vestuário específico para uma maior proteção, tal como farda que substitui a roupa que trazem de casa, bata descartável, luvas esterilizadas, touca, óculos de proteção e máscara bico de pato. Quem prepara citotóxicos tem atenção redobrada em relação à sua saúde, com idas obrigatórias à consulta de medicina de trabalho de 6 em 6 meses. Operadoras que planeiam engravidar ou grávidas são altamente desencorajadas a manipular citotóxicos.

A preparação de citotóxicos e biológicos é realizada num sistema modular composto por uma antecâmara e uma sala limpa. Além de preparar os medicamentos citotóxicos em condições de assepsia, esta câmara está desenhada e equipada para proteger o operador e o meio exterior da toxicidade destes fármacos. A sala limpa está equipada com uma câmara de fluxo laminar vertical de classe 2B com filtros HEPA, e o seu ambiente tem pressão negativa (-3 mmH₂O), enquanto que a antecâmara tem atmosfera com pressão positiva (> 1 mmH₂O). Estas condições permitem proteger o operador dos preparados citotóxicos e minimizar a contaminação da câmara limpa pelo ar exterior.

Como indicador de qualidade, são registadas as pressões e a temperatura do sistema modular, e em caso de valores fora dos parâmetros estabelecidos, estes são registados como não conformidade e procede-se à sua correção.

Durante a preparação de manipulados estéreis, a manipulação é feita de modo asséptico. Antes de se iniciar qualquer procedimento, a câmara de fluxo laminar é ligada 30 minutos antes da sua utilização e a sua bancada é limpa com álcool 70%. Como medida de segurança, o uso

de agulhas é minimizado, e são usados sistemas “spike”⁴ sempre que possível. Após manipulação da última preparação, a câmara de fluxo laminar só é desligada após 20 minutos, e é ligada uma lâmpada de luz ultravioleta.

Antes de iniciar qualquer ciclo de tratamento de quimioterapia, o doente é sujeito a rigorosos exames clínicos, e só inicia a quimioterapia se estiver apto. O início de preparação de citotóxicos só ocorre após a confirmação do tratamento, que é dada por um enfermeiro que telefona diretamente para o sector da farmacotecnia. O ciclo de preparação de citotóxicos ou biológicos começa na prescrição médica, que chega aos SFH por via eletrónica. O farmacêutico após receber a prescrição valida-a e confirma o protocolo a seguir, o ciclo e o dia de tratamento, e os cálculos das doses. Estes cálculos têm em conta a superfície corporal, ou seja, são baseados na altura e peso do doente, pelo que podem variar ao longo dos ciclos. A sua confirmação é fundamental pois é comum o peso de um doente oncológico oscilar ao longo do tratamento. Durante o estágio foi-me sugerido um caso hipotético para calcular a superfície corporal do doente e a dose de quimioterapia.

Após a validação da prescrição é impresso o mapa de terapia, em duplicado, com a identificação do doente e protocolo de terapia. Uma cópia servirá para guardar nos registos nos SFH e outra para enviar para os SC com a terapia do doente. Toda a farmacoterapia enviada é identificada com um rótulo imprimido nos SFH, e contém informações como: nome do doente, número do processo, fármaco e respetiva dose, veículo (caso exista) e quantidade deste, e no caso de quimioterapia, a palavra “Citotóxico” destacada com uma cor diferente. Além dos produtos farmacêuticos preparados, também é enviada a pré-medicação do doente, que normalmente incluem fármacos antieméticos. Aquando do envio da medicação, esta é colocada num saco por doente, que é identificado com a folha de protocolo de tratamento. Por sua vez, estes sacos são colocados numa caixa térmica identificada com a sinalética “Citotóxicos” e enviada para os SC pelo AO afeto à farmacotecnia.

Outro indicador de qualidade deste sector é o tempo de espera do doente, desde da confirmação de tratamento pelo enfermeiro até à chegada da medicação aos SC. Foi criada uma folha de registos que acompanha a medicação durante o seu transporte dos SFH até aos SC. Nesta consta o nome do doente, a hora da confirmação, assinatura do farmacêutico, assinatura do AO que transporta a medicação, a assinatura do enfermeiro e hora de chegada aos SC. Estipulou-se que o tempo de espera aceitável era no máximo de 2h, e todas as preparações que excedem esse tempo são contabilizadas como não conformidades.

Dentro da sala limpa existe um contentor rígido estanque próprio para cortantes, onde são colocados o material cortante. Todo o material rejeitado que esteve em contacto com os citotóxicos deve ser embalado em sacos de plásticos vermelhos fechados e devidamente rotulados, para posterior envio para incineração (2).

⁴ São dispositivos que possuem um filtro de ar antibacteriano integrado utilizados na transferência de fluidos de frascos de injetáveis IV de recipiente semirrígidos, permitindo ao operador uma preparação rápida com manipulação segura, reduzindo amplamente o risco de contaminação para o doente (20)

Após o envio da medicação, o farmacêutico responsável regista todas as preparações realizadas e a data de preparação. Esta informação é registada por doente, numa ficha que contem o nome, número de processo, idade, peso, altura, superfície corporal, diagnóstico e protocolo de terapia, ciclo e dia de tratamento e respetivos fármacos e doses. Estas fichas ficam guardadas em *dossiers* no armazém 13, por ordem alfabética e juntamente com o mapa de terapia.

2.5.1.1 Normas em caso de Acidentes envolvendo Citotóxicos

Quando ocorre algum tipo de acidente durante a receção, transporte, armazenamento ou manipulação de citotóxicos, quer seja por derrame ou contacto com a pele e/ou olhos, os procedimentos a seguir encontram-se protocolados nos Procedimentos Operativos internos do CHCB.

Para estas situações está preparado um “kit de acidentes” nos locais onde a probabilidade de acidentes com estes produtos é maior, ou seja, na divisão onde se encontra a sala limpa de preparação de citotóxicos e no armazém central. Este estojo de acidentes é composto por vestuário descartável, nomeadamente, máscara de proteção respiratória, luvas apropriadas, óculos de segurança, protetores de sapatos e bata impermeável. Também está equipado com utensílios como contentor rígido estanque (próprio para cortantes), compressas, panos e toalha absorventes descartáveis, material de demarcação (fita adesiva grossa), e saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha, próprio para citotóxicos.

Em caso de acidente por derrame, o local afetado deve ser isolado e demarcado pela fita, a as pessoas devem ser informadas para circularem de forma conveniente perto do local do derrame.

O responsável pela limpeza deve equipar-se com o vestuário contido no *kit* de acidentes, e usar o material deste estojo de derrames para limpar o local, segundo os procedimentos descritos para estas situações. O material cortante, como agulhas ou vidro partido, deve ser colocado no contentor rígido estanque próprio para cortantes, e colocado juntamente com o resto dos utensílios usados na limpeza, no saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha, rotulado como “lixo citotóxico” e enviado para incinerar.

Nas situações em que houve contacto com a pele e/ou olhos, a zona afetada deve ser lavada imediatamente. No caso de contacto ocular, os SFH estão equipados com lava-olhos colocados perto da sala de preparações de citotóxicos.

Em qualquer acidente que envolva pessoas, o acontecimento é registado de acordo com as normas vigentes na instituição. É fundamental este registo para assim identificar mais facilmente as causas dos acidentes e quem está mais sujeito a elas, de modo a se tomarem medidas corretivas para prevenir situações de acidente (16).

2.5.2 Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis

Como já referido anteriormente, as principais preparações estéreis realizadas no CHCB são Nutrição Parentérica (NP).

Cerca de 30% dos doentes internado estão subnutridos. Destes, uma grande parte já se encontrava subnutrido quando admitido em internamento, e na maioria destes casos, a subnutrição desenvolve-se ainda mais no hospital. Manter o doente devidamente nutrido é de real importância, pois irá refletir-se na sua recuperação e qualidade de vida. Os resultados do tratamento podem ser avaliados de diversas formas: (i) melhoramento ou prevenção do estado de deterioração da função mental e física; (ii) redução do número ou severidade de complicações da doença ou do seu tratamento; (iii) acelera a recuperação e diminui o tempo de convalescença; (iv) diminuição do consumo dos recursos do hospital, i.e., o tempo de internamento e outras prescrições (17).

A nutrição através da ingestão de refeições e a nutrição entérica são sempre preferidas à NP, por manterem o trato gastrointestinal a funcionar, diminuindo o risco de atrofio do sistema digestivo. Só quando as duas primeiras alternativas não são possíveis, é que se recorre à NP. As misturas para NP são adaptadas a cada doente, sendo formuladas em função do balanço azotado, do balanço hídrico, do ionograma, da patologia de base, das patologias secundárias, do peso e da terapêutica farmacológica instituída (7).

As preparações estéreis devem ser realizadas em área limpa, em que a entrada de pessoal e das matérias é feita por antecâmara. A área limpa deve ser mantida num estado de limpeza convencionado e alimentadas com ar devidamente filtrado, como vem descrito na *Portaria n.º 42/92 de 23 de Janeiro*.

As condições de atmosfera quer na antecâmara, quer na sala limpa, são mantidas sempre com pressão positiva (3-4 mmH₂O na antecâmara; 1-2 mmH₂O na sala limpa) e temperatura controlada (21 °C ± 2,5 °C). Estas condições são sempre verificadas diariamente para controlo de qualidade, e em caso de desvios dos parâmetros são registados como não conformidades, tal como acontece na preparação de citotóxicos e biológicos.

Outro indicador de qualidade importante é o envio semanal de amostras de NP aditivada para o laboratório, onde se procede à análise microbiológica. A regularidade semanal dos testes microbiológicos deve-se às características da NP, i.e., são preparações extremamente ricas nutricionalmente, o que facilita o desenvolvimento de microrganismos em caso de falha de limpeza e desinfeção. Trimestralmente é avaliado o ar da câmara de fluxo laminar, onde se expõem placas de cultura durante 24 horas e se avalia o crescimento, ou não, de microrganismos.

O início do ciclo de preparação de bolsas de NP começa na prescrição, que o farmacêutico valida, confirma a via de administração (intravenosa periférica ou central), e velocidade de perfusão. Como nem sempre o doente recebe NP (mesmo que prescrita) as enfermarias guardam as bolsas de NP nos seus frigoríficos. Por esse motivo, antes de as preparar, o farmacêutico também se certifica se existem bolsas já preparadas em *stock* e se as pode usar. Antes de entrar na câmara limpa, o operador reúne o material e a NP necessária, pulveriza com álcool 70% e

coloca-o no transfere dos módulos. É preenchida uma ficha por cada bolsa preparada, com o nome do doente, número de processo, hora e duração de preparação, descrição nutricional, verificação física das bolsas preparadas (conforme ou não conforme), assinatura do farmacêutico e exemplo do rótulo de identificação da bolsa de NP. Estes registos são guardados em *dossiers* no armazém 13.

Para entrar na sala limpa, o operador retira todos os acessórios (anéis, relógio, pulseiras) e entra pela antecâmara onde se equipa com a farda limpa. Começa por lavar as mãos, coloca a máscara, touca e veste uma bata estéril. Existe uma banquetta no meio da antecâmara, a separar a zona de entrada da antecâmara e a zona de entrada para a sala limpa. Para passar para a zona de entrada da sala limpa, o operador calça um protetor de sapatos, sem nunca tocar com o calçado diretamente na zona mais limpa. Desinfeta novamente as mãos com uma solução alcoólica e calça as luvas esterilizadas, que devem cobrir os punhos da bata.

A câmara limpa está equipada com uma câmara de fluxo laminar horizontal, e antes de se iniciar as preparações é ligada 30 minutos antes, e a bancada é desinfetada com álcool 70% imediatamente antes de se trabalhar.

As bolsas são constituídas por três compartimentos separados: (i) glúcidos; (ii) aminoácidos; (iii) lípidos. Os selos que separam estes nutrientes são frágeis que quebram-se com alguma facilidade. Durante a reconstituição da bolsa, estes selos são quebrados e a mistura é homogeneizada e fica pronta para ser usada. Contudo, devido às características nutricionais individuais de cada doente, podem ainda ser aditivadas com outros suplementos.

Os aditivos são opcionais e podem incluir: (i) oligoelementos; (ii) vitaminas hidro e lipossolúveis; (iii) alanina-glutamina. Este procedimento de aditivação requer passos sequenciais e que os selos sejam quebrados por uma ordem: (i) quebra-se o selo entre os glúcidos e aminoácidos; (ii) homogeneização e verificação visual da preparação; (iii) aditivação com oligoelementos; (iv) homogeneização e verificação visual da preparação (v) quebra do selo dos lípidos e homogeneização; (vi) aditivação com vitaminas hidro e lipossolúveis e com solução alanina-glutamina; (vii) homogeneização e verificação visual da preparação. A solução lipídica não é reconstituída no início pois é uma solução opaca, e perdia-se a capacidade de visualizar as alterações físicas após se aditivar com oligoelementos.

Após a preparação, é de extrema importância a verificação das características físicas da NP, pois são preparados extremamente ricos em nutrientes e cuja estabilidade física é facilmente comprometida. Rejeitam-se quaisquer preparações de cor não conforme a esperada ou com precipitados.

Após a sua preparação, são identificadas com rótulos que contêm as informações do doente (nome, processo), descrição nutricional da NP (quantitativa e qualitativa), hora e duração da preparação, assinatura do farmacêutico. As bolsas após reconstituição têm validade de 6 dias refrigeradas e 24 horas a temperatura ambiente.

2.5.3 Preparação de manipulados não estéreis

A farmacoterapia tende a ser cada vez mais individualizada e específica para um determinado utente dos serviços de saúde, e a preparação de manipulados, sejam magistrais ou oficinais, conseguem adaptar a farmacoterapia a uma pessoa específica, bem como colmatar algumas falhas da indústria farmacêutica (7).

A adaptação da farmacoterapia para um doente específico pode surgir da necessidade de ajustes de doses a partir de formas farmacêuticas existentes no mercado, por exemplo papéis medicamentosos, ou da necessidade de criar fármacos em forma farmacêutica mais adequada aos doentes (por exemplo, produzir um xaropes para facilitar a administração) (7).

Nos SFH são preparadas manipulações não estéreis mediante prescrição médica, e podem ser distribuídas por DU, por ambulatório, ou por pedido de reposição de *stock* por um enfermeiro.

O farmacêutico tem como responsabilidade preparar, validar e supervisionar o circuito de preparação, bem como garantir a qualidade das matérias-primas usadas, do material e dos equipamentos. Deve certificar-se que o material está em condições de uso e que os equipamentos, como as balanças, estão devidamente calibrados. Por exemplo, a aferição das balanças é realizada mensalmente por colaboradores dos SFH e a calibração é aferida uma vez por ano por uma entidade externa. A preparação de manipulados também é da responsabilidade do TDT afeto a este sector.

As manipulações podem ser de uso externo ou de uso interno, e no laboratório o material separado e usado consoante a via de administração (interna ou externa). Isto porque são preparadas soluções extremamente tóxicas para uso externo ou fins de diagnóstico, como o formol, e o material não é cruzado para evitar contaminação de produtos de uso interno com produtos tóxicos. Até na lavagem de material se dá prioridade ao material para uso interno, e na estufa o material de uso externo é colocado na estante de inferior, para evitar que pingue e contamine o restante.

Após a validação da prescrição, o farmacêutico reúne todo o material e matérias-primas necessárias, verifica o seu estado de conservação, se reúnem as condições necessárias e é preenchida a ficha de preparação do manipulado. Neste consta os procedimentos a seguir, as características do produto final (que está conforme ou não conforme), a assinatura do TDT e/ou farmacêutico responsáveis, a data de preparação e a data de validade. O rótulo que identifica as embalagens de manipulados deve conter os nomes dos fármaco(s) e excipiente(s), respetivas doses, via de administração, data de preparação e de validade, nome do doente quando aplicável e outras observações pertinentes. Caso a administração seja externa, é adicionado um rótulo “USO EXTERNO” de cor vermelha. Para produtos tóxicos é ainda adicionado, quando possível, uma etiqueta consoante o nível de toxicidade (baixo, médio, elevado). Deve ter-se especial atenção à validade do produto, pois não depende apenas das características do manipulado, também está dependente da validade das suas matérias-primas.

No final, as preparações são sempre validadas pelo farmacêutico. Este verifica as características dos manipulados e procede aos ensaios recomendados, se possível, que podem

incluir a determinação do pH, características organoléticas, medição do teor alcoólico, entre outras. É rejeitado se se verificar alguma não conformidade.

2.5.3.1 Produção de água purificada

Para a produção de manipulados não estéreis de uso externo é usada água purificada produzida nos SFH.

Na preparação da água é usado um aparelho de purificação, ligado à corrente de água canalizada. Antes de se recolher a água, é verificada a bateria e qualidade da água, que são registados como indicadores de qualidade do sector. Nestes registos também constam a quantidade de água preparada, o dia e o operador (TDT ou farmacêutico) responsável.

Esta água tem um prazo de validade de cerca de 24 horas, mas todos os dias é preparada água nova, mesmo que ainda não tenham passado as 24 horas desde a última preparação. O recipiente usado para a recolha de água é trocado todos os meses.

Para as preparações não estéreis de uso interno é usada água destilada preparada na indústria farmacêutica.

2.5.4 Reembalagem de medicamentos orais Sólidos

São os farmacêuticos afetos ao sector da Farmacotecnia que estão responsáveis pela validação da reembalagem dos medicamentos orais sólidos. Como por vezes os medicamentos orais sólidos não veem devidamente identificados individualmente pela indústria farmacêutica, os SFH dispõem, numa sala própria, um aparelho automático de reembalagem, o FDS.

A reembalagem e a rotulagem de medicamentos unidos devem ser efetuadas de maneira a assegurar a segurança e qualidade do medicamento. Os objetivos principais da reembalagem são: (i) disponibilizar aos SFH os medicamentos que não necessitam de mais manipulações na dose prescrita, de forma individualizada; (ii) garantir a identificação do medicamento reembalado (nome genérico, dose, lote, prazo de validade); (iii) proteger o medicamento reembalado dos agentes ambientais; (iv) assegurar que o medicamento reembalado possa ser utilizado com segurança, rapidez e comodidade.

O FDS possui várias cassetes calibradas para um medicamento específico de um laboratório, onde são colocados os comprimidos ou cápsulas depois de desblisterados. Os medicamentos são reembalados em embalagens individuais que asseguram a proteção e preservação dos medicamentos e são identificadas devidamente. A data de validade após recarga na FDS é de 6 meses, ou inferior caso a data da validade de origem expire primeiro. A redução da validade justifica-se pelo facto de que a embalagem original é violada e as condições de conservação são alteradas.

Apesar de a reembalagem pertencer ao sector da farmacotecnia, a FDS está também associada à DU. Este aparelho permite reembalar a medicação por serviço e por doente, tornando o processo da distribuição da medicação nas cassetes da DU mais rápida e com menos erros.

Diariamente, é impresso um relatório onde consta todas as recargas realizadas nesse dia, onde se regista o fármaco repostado, o seu laboratório, lote, data de validade de origem e data de validade depois de reembalados, e número de unidades carregadas.

Para medicamentos reembalados em metades, terços ou quartos, ou que sejam fotossensíveis são reembalados noutra aparelha, semiautomático, cujo papel da reembalagem é colorido. Isto permite diferenciar mais rapidamente os comprimidos fracionados, como também confere maior proteção da luz.

2.6 Comissões Técnicas

Os farmacêuticos hospitalares também fazem parte ativa de comissões técnicas, nomeadamente a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Controlo de Infecção (CCI) e Comissão de Ética na Saúde (CES). Estas comissões são de carácter obrigatório nos hospitais e encontram-se devidamente legisladas.

Além destas, o farmacêutico hospitalar também participa noutras comissões técnicas de carácter facultativo, por exemplo a Comissão Transfusional (CT).

2.6.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica

Devido à crescente complexidade da farmacoterapia atual, veio a verificar-se a necessidade da criação de um grupo de profissionais de saúde com os conhecimentos técnico-científicos específicos necessários para promover a máxima eficácia nos tratamentos dos doentes, uniformização de critérios de tratamento e racionalização de custos.

Esta comissão é composta por três farmacêuticos e três médicos, em que o presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica é o diretor clínico. A CFT reúne-se periodicamente todos os meses, ou quando convocada pelo presidente.

A CFT rege-se pelas disposições estabelecidas pelo *Despacho nº 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003*, publicado em *DR 2ª Série, de 17 de Janeiro de 2004*, onde as suas competências se encontram descritas (Anexo 10). Resumidamente, cabe à CFT atuar como elo de ligação entre os serviços de ação médica e os SFH, discutir e avaliar os medicamentos aprovados para uso no CHCB, pronunciar-se sobre a correção da terapêutica dos doentes, avaliar os custos de cada SC hospitalar, e aprovar, ou não, terapias de casos de medicamentos específicos (avaliação caso-a-caso) e aprovação, ou não, de novas terapias que não constam do *Guia Terapêutico* quando solicitadas.

Além disso, também promove a utilização adequada dos medicamentos. Para isso, elabora normas de prescrição e dispensa de medicamentos; promove a utilização da Denominação Comum Internacional; Promove a prescrição eletrónica; facilita a informação farmacoterapêutica; estabelece procedimentos de informação e formação continua; apoia e colabora na elaboração de protocolos de tratamento; incentiva a realização de estudos; estabelece sistemas de avaliação de uso de fármacos no hospital; aprova e implementa o

cumprimento de farmacovigilância; e informa a direção do hospital de todos os problemas relacionados com a política do medicamento.

2.7 Farmacovigilância

Todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos hospitalares, integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância, tendo a obrigação de enviar informação sobre reações adversas que ocorram com o uso de medicamentos (2).

O farmacêutico deve participar em programas de monitorização e colaborar com o Sistema Nacional de Farmacovigilância, em articulação com os médicos prescritores, na deteção de reações adversas (4). Deve haver recolha e registo adequado de qualquer ação adversa grave ou não esperada a um medicamento e as notificações devem ser enviadas rapidamente para o Serviço Nacional de Farmacovigilância do INFARMED (2) através de impresso próprio, e uma fotocópia do mesmo é enviado para a CFT.

2.7.1 Farmacovigilância Ativa

Os SFH iniciaram a farmacovigilância ativa. Os medicamentos com entrada recente no mercado são vigiados com maior atenção e os médicos são questionados sobre o aparecimento de efeitos secundários, estejam ou não descritos no resumo de características do medicamento. Isto permite ter uma vigilância mais apertada de medicamentos ainda pouco conhecidos ou menos estudados.

2.8 Informação aos Profissionais de Saúde

O farmacêutico, além prestar informações e esclarecimentos aos utentes e de participar ativamente na visita clínica onde partilha os seus conhecimentos com outros profissionais de saúde, estes solicitam cada vez mais informações sobre medicação aos SFH. A informação de medicamentos tem-se tornado uma atividade farmacêutica cada vez mais importante. A variedade de fontes de informação, dificultam a seleção e a obtenção de informação adequada e independente (7), e a crescente complexidade e número de novos medicamentos requer a criação de um centro de informação de medicamentos (CIM), nos SFH, que compilam e tratam a informação científica sobre medicamentos e a transmitem a outros profissionais de saúde (2).

O farmacêuticos dos SFH, ao receber um pedido de informação de outro profissional de saúde, pesquisa em bibliografia adequada e tenta dar resposta mais correta possível, em tempo útil. Depois da pesquisa e seleção de informação em diversas fontes, a informação é enviada ou transmitida verbalmente ao profissional de saúde que a solicitou. Posteriormente, o pedido de informação e a resposta dada são registados informaticamente, para possível consulta futura.

Como exemplo do papel ativo e carácter dinâmico da equipa dos SFH do CHCB na divulgação de informação aos restantes profissionais, os colaboradores dos SFH elaboraram um manual sobre medicamentos injetáveis, o qual teve oportunidade de consultar.

2.9 Ensaios Clínicos

Nos SFH do CHCB, durante o meu estágio, estavam a decorrer dois ensaios clínicos. Os farmacêuticos deste sector (SEC- Serviço de Ensaios Clínicos) estão afetos em tempo parcial, ou seja, não estão exclusivamente afetos a esta atividade, partilhando a responsabilidade do SEC com outros encargos.

Para esta atividade está disponível um gabinete onde se faz o atendimento aos participantes, e onde estão armários fechados e de acesso restrito. Um desses armários armazena a medicação já usada e devolvida pelos participantes, caixas dos medicamentos vazias, sem necessidade de controlo de temperatura e humidade; No outro armário é guardada toda a documentação. Para este sector também existe um armário no armazém central (armazém 10), e parte das câmaras frigoríficas, onde estão armazenados os medicamentos a serem usados pelos participantes, sendo alvo de rigoroso controlo de temperaturas, humidade, lotes e prazos de validade.

Os farmacêuticos afetos a este sector têm como responsabilidades a participação nas reuniões, organizar documentos, definir os procedimentos internos, gestão dos medicamentos (registos, inventários, devoluções, inutilizações, quantidade, lotes e datas de validade), registar as dispensas, armazenar segundo as indicações do medicamento, manter-se atualizado, assistir a formações e estar disponível para informar os colegas sobre o funcionamento dos SEC em situações de emergência.

2.10 Qualidade

Segundo o *Manual da Farmácia Hospitalar*, “qualidade em saúde é o conjunto de propriedades e qualidades de um serviço de saúde, que confere a aptidão para satisfazer adequadamente as necessidades implícitas e explícitas dos doentes” (2).

Um sistema de Garantia da Qualidade tem como base a existência de procedimentos padronizados. Os procedimentos devem ser escritos, documentados e regularmente revistos e atualizados, para todas as atividades desenvolvidas SFH (2). Atualmente os SFH do CHCB encontram-se acreditados pela *Joint Commission International*, que tem por objetivo melhorar a qualidade, segurança e eficiência dos cuidados de saúde (18), e certificados pela *Norma ISO 9001/2008*, desde Abril de 2011.

Desde o primeiro dia de estágio, tive a oportunidade de assistir a várias auditorias internas. Estas servem para garantir a qualidade e bom funcionamento do SFH, preparar o serviço para auditorias externas e detetar as falhas e pontos fracos em cada sector, de modo a proceder-se à sua correção e melhoramento.

2.11 Outras Atividades

Durante o estágio participei na “Semana do Bebê”, uma iniciativa do Centro Hospitalar da Cova da Beira na divulgação de cuidados de saúde em crianças. Esta iniciativa contou com a participação dos colaboradores do CHCB na preparação de *workshops*, palestras e atividades dirigidas às crianças e aos seus pais. Os SFH realizaram um *workshop* dirigido às crianças intitulado “Cuidados a ter com os medicamentos”, no qual explicavam os perigos da medicação e a importância de uma correta administração de medicamentos. Para este *workshop* ajudei na preparação de uma apresentação e de um pequeno vídeo informativo.

Também ajudei na elaboração de folhetos informativos para ceder aos utentes em ambulatório.

As fichas de segurança de medicamentos e matérias-primas estão disponíveis informaticamente em rede a todos os colaboradores dos SFH. Durante o estágio digitalizei algumas dessas fichas de segurança.

2.12 Bibliografia

1. Regulamento geral da Farmácia hospitalar. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962,
2. Hospitalar, Conselho Executivo da Farmácia. Manual da Farmácia Hospitalar. 2004.
3. Serviços Farmacêuticos. Centro Hospitalar Cova da Beira. [Online] [Citação: 9 de Outubro de 2012.] <http://www.chcbeira.pt/index.php/areas-e-unidades/servicos-clinicos/farmacia>.
4. Farmacêuticos, Ordem dos. Manual de Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. 1999.
5. Padrões de Acreditação da *Joint Commission International* para Hospitais. 4ª Edição, Janeiro 2011.
6. *Logistics*. [Online] [Citação: 9 de Novembro de 2012.] <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/346422/logistics#ref528537>.
7. Lisboa, Núcleo de Estagiários da Faculdade de Farmácia da Faculdade de. Manual de Apoio ao Estágio de Licenciatura. Lisboa : Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2002.
8. Regulamento interno da Comissão de Farmácia e Terapêutica. PROCEDIMENTO INTERNO .
9. Introdução / exclusão de medicamentos / outros produtos farmacêuticos no Formulário Interno. Procedimento Interno.
10. Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março.
11. CHCB. Aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. [autor do livro] Serviços Farmacêuticos. Procedimento Interno. 2010, Edição 1 , Revisão 0.
12. —. Armazenamento e Distribuição - Atividades desenvolvidas. [autor do livro] Serviços Farmacêuticos. Procedimentos Operacionais. 2011, Adição 2, Revisão 1.
13. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.
14. Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. [Online] [Citação: 7 de Novembro de 2012.] http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryld=1910.
15. Teixeira, Ana Maria, Simões, Ana Rita e Tabaquinho, Sónia. Preparação de Medicamentos Cítotoxicos: Riscos Profissionais e Condições de Trabalho. Lisboa: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Novembro 2001.
16. Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos. Procedimento Operativo.
17. KONDRUP, J., et al., et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*) . 2003, Vols. pag.415-421.
18. [Online] [Citação: 23 de Outubro de 2012.] <http://pt.jointcommissioninternational.org/enpt/About-JCI/>.
19. Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003.

20. B-Braun. B-Braun - Preparação de Fármacos. [Online] [Citação: 07 de Novembro de 2012.] <http://www.bbraun.pt/cps/rde/xchg/cw-bbraun-pt-pt/hs.xsl/products.html?id=00020742200000000865>.
21. Código Deontológico. Ordem dos Farmacêuticos. [Online] http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf.
22. Pyxis® Medication Technologies. CareFusion. [Online] [Citação: 8 de Novembro de 2012.] <http://www.carefusion.com/medical-products/medication-management/medication-technologies/>.
23. Carvalho, J.M.C. Logística. Lisboa : Edições Sílabo, 2002 3ª Edição.

Capítulo 3 - Interações farmacológicas envolvendo a glicoproteína-P: o caso particular da digoxina

3.1 Introdução

Atualmente é frequente encontrar doentes polimedicados. A toma concomitante de múltiplos fármacos tem por objetivo tratar várias doenças coexistentes (situação comum em idosos) ou para tratar uma mesma doença com terapia combinada [situação comum em doentes infetados com vírus da imunodeficiência humana (VIH), por exemplo], ou ambos. Quanto maior a seletividade de um fármaco no que respeita às suas ações farmacológicas, menor o risco de efeitos secundários. Porém, raramente um fármaco é absolutamente seletivo para um único local de ação, podendo influenciar outras funções no organismo, ou interagir com outros fármacos. Assim, em determinadas circunstâncias, é decisivo avaliar-se se a segurança e eficácia de um fármaco são afetadas pela coadministração de outros fármacos (1). As interações fármaco-fármaco são comuns na prática clínica, e podem variar, dependendo do utente (estado de saúde, idade, etc.), fármaco e prescrições (hospitalares ou de ambulatório). As interações principais fármaco-fármaco podem ser de dois tipos: (i) farmacocinéticas e (ii) farmacodinâmicas (2).

Como é comum a prescrição de vários fármacos em simultâneo, estar consciente da possibilidade de ocorrências de interações farmacológicas é essencial para evitar efeitos sinérgicos catastróficos e interações físico-químicas, enzimáticas e farmacocinéticas que podem provocar efeitos secundários indesejáveis. Embora as interações farmacológicas determinem apenas uma pequena percentagem de reações adversas associadas aos fármacos, é importante conhecê-las porque assim tornam-se mais previsíveis e, dessa maneira, evitáveis ou controláveis (3).

Os mecanismos mais importantes no que respeita às interações fármaco-fármaco são aqueles que envolvem fenómenos de inibição ou indução metabólica. As interações farmacológicas que envolvem a perda de ação de um dos fármacos são menos frequentes que as interações que promovem um aumento do efeito. Embora aproximadamente 10% das interações potenciais tenham significado clínico, felizmente, estas interações raramente determinam consequências clínicas severas ou a morte (3).

Independentemente dos dados farmacoepidemiológicos disponíveis, queixas não específicas como confusão, letargia, fraqueza, tonturas, incontinência, depressão e quedas devem ser olhadas com atenção. Pois, numerosas estratégias podem ser adotadas para diminuir o risco de problemas clínicos importantes. Desde logo, o número de fármacos prescritos para cada indivíduo deve ser limitado ao menor número necessário. Além disso, o uso de fármacos deve ser revisto regularmente e, em cada momento, aqueles considerados como desnecessários devem ser retirados, sempre que possível, com a subsequente monitorização (3).

Considera-se que ocorrem interações farmacocinéticas quando um fármaco (A) altera os efeitos de um fármaco (B) por afetar a velocidade dos processos de absorção,

distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Em algumas circunstâncias podem inclusive ocorrer interações farmacológicas prévias à absorção, as quais podem determinar modificações nos processos de libertação do(s) fármaco(s) durante a fase biofarmacêutica. Por sua vez, as interações farmacodinâmicas ocorrem quando um fármaco (A) altera os efeitos de um fármaco (B) sem afetar a sua farmacocinética (4).

A glicoproteína-P (gp-P) é um transportador que medeia os processos de transporte de efluxo de xenobióticos, incluindo fármacos, tendo por isso influência nos processos farmacocinéticos. A gp-P não só afeta os processos de ADME de fármacos, mas pode também ter um papel importante em interações fármaco-fármaco. Deste modo, a administração concomitante de moléculas que sejam substratos e/ou inibidores da gp-P pode condicionar um aumento da biodisponibilidade e assim causar efeitos secundários ou toxicidade. Consequentemente, a compreensão das interações entre substratos e inibidores da gp-P pode ser importante para avaliar a relação risco-benefício da administração conjunta certos fármacos.

3.1.1 Glicoproteína-P

A gp-P foi identificada pela primeira vez por Juliano e Ling, em 1976, como uma proteína transportadora membranar, em células de ovário de hamster chinês. Batizaram esta proteína de “glicoproteína-P” devido à sua capacidade de alterar a permeabilidade da membrana celular a diversas substâncias (5).

Esta glicoproteína encontra-se especialmente em órgãos responsáveis pela disposição ou eliminação de xenobióticos: (i) túbulos proximais renais; (ii) membrana apical dos enterócitos; (iii) lado canalicular dos hepatócitos; (iv) células endoteliais da barreira hematoencefálica (BHE); (v) testículos; (vi) placenta (6) (Figura 3.1).

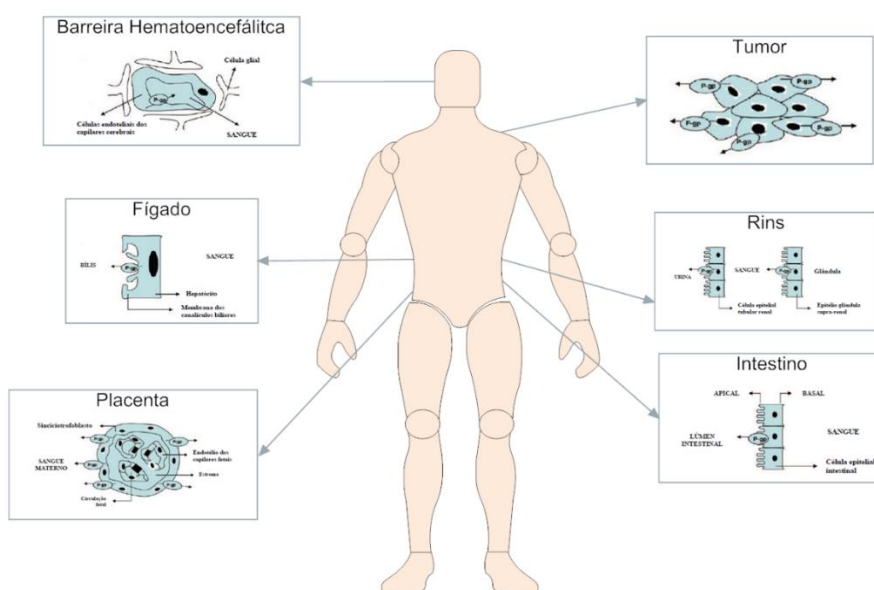


Figura 3.1 - Localização da glicoproteína-P no corpo humano (7).

Pela sua distribuição e localização, a gp-P tem como função fisiológica a eliminação de substâncias tóxicas do organismo humano. Ao se encontrar, por exemplo, na membrana apical do intestino reduz a absorção de xenobióticos para a corrente sanguínea; nos órgãos de eliminação promove a eliminação hepática e renal; na BHE limita a entrada de substâncias no sistema nervoso central (SNC). Deste modo, em condições fisiológicas, a sua função é proteger o organismo minimizando a sua exposição a xenobióticos substratos da gp-P.

Este mecanismo de efluxo mediado pela gp-P pode também resultar na resistência a fármacos, uma vez que o êxito da farmacoterapia está fortemente relacionado com a disponibilidade desses fármacos em concentrações terapêuticas no local de ação (8). A gp-P pode representar uma barreira funcional indesejável em muitos casos, uma vez que pode impedir que certos fármacos atinjam concentrações eficazes nas células (9). Esta resistência é referida na literatura como MDR (*Multidrug Resistance*), ou seja resistência a múltiplos fármacos. Este fenómeno tem sido intensamente estudado (9-12), e é caracterizado pela resistência simultânea a diversos fármacos estruturalmente não relacionados, ou com mecanismos de ação diferentes (6, 13).

Uma das grandes limitações na terapia relacionada com a MDR ocorre na quimioterapia. A resistência intrínseca ou adquirida a fármacos anticancerígenos continua a ser um dos fatores mais importantes que impedem o progresso do tratamento do cancro. Outras doenças em que a MDR está envolvida são a epilepsia e a artrite reumatoide (14).

O estudo da gp-P foi fulcral para se encontrarem as primeiras explicações da MDR em diversos tratamentos farmacológicos (10), bem como na procura de mecanismos para ultrapassar as dificuldades no tratamento farmacológico com os substratos da gp-P. Após a descoberta e a correlação entre a sua expressão e a resistência à farmacoterapia, a investigação focou-se na inibição da gp-P na tentativa de ultrapassar o insucesso de certos tratamentos farmacológicos.

A gp-P é uma bomba de efluxo ativo transmembranar, codificada pelo gene MDR1 (*Multidrug resistance 1*), cuja sobreexpressão origina um aumento na resistência celular a tratamentos farmacológicos com fármacos substratos da gp-P (15). Esta glicoproteína pertence a uma superfamília de proteínas transportadoras membranares que partilham propriedades estruturais e funcionais, conhecida como superfamília *ATP-binding cassette* (ABC) (2, 14). Foram também já identificadas diversas isoformas da gp-P codificadas por genes estreitamente relacionados quer em humanos, quer em roedores, cães, bovinos e macacos (14, 16).

Desde a identificação da gp-P, vários têm sido os esforços para identificar a sua estrutura de modo a permitir uma melhor compreensão do seu mecanismo de ação. A gp-P humana é um polipeptídeo de 170 kDa, consistindo em 1280 aminoácidos, organizados em 12 regiões transmembranares e dois locais de ligação ao ATP (Figura 3.2) (9, 13).

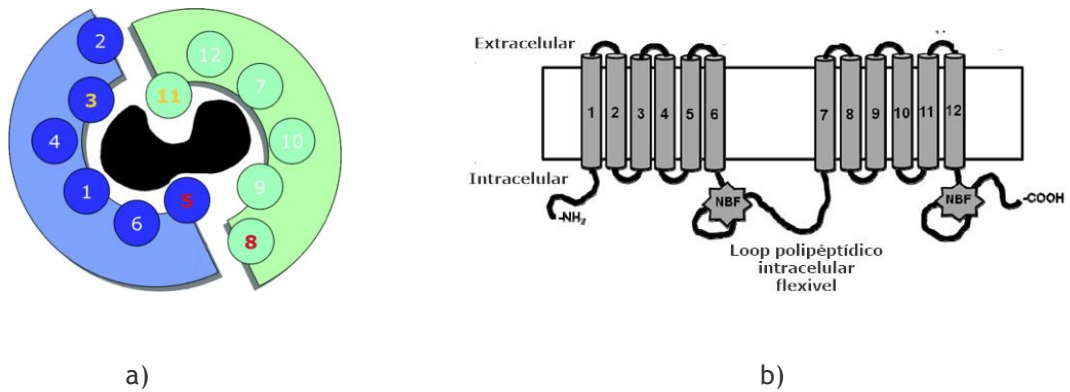


Figura 3.2 - A glicoproteína-P: a) representação esquemática da glicoproteína-P vista do espaço extracelular. O N- e C-terminal são simbolizados pelo arco azul e verde, respetivamente (9); b) modelo estrutural da glicoproteína-P (17).

Foram propostos vários modelos para explicar o mecanismo de extrusão de xenobióticos pela gp-P; contudo, o local exato de interação dos substratos com a glicoproteína ainda não se encontra totalmente esclarecido (18). Para explicar o mecanismo de efluxo existem três modelos principais: (i) o modelo poroso; (ii) o modelo flipase; e (iii) o modelo do aspirador a vácuo hidrofóbico (HVC - *hydrophobic vacuum cleaner*). Destes, o último é o mais amplamente aceite, onde a gp-P reconhece os substratos incorporados na membrana plasmática e transporta-os através de um canal proteico. No modelo poroso, os fármacos associam-se com a gp-P no compartimento citosólico e são transportados para fora da célula através de um canal proteico. No modelo flipase, os fármacos embebidos na camada interna da membrana plasmática ligam-se à gp-P e são translocados para a camada externa da bicamada lipídica, de onde difundem passivamente para o fluido extracelular. O modelo hidrofóbico combina as características dos modelos poroso e flipase (Figura 3.3) (18).

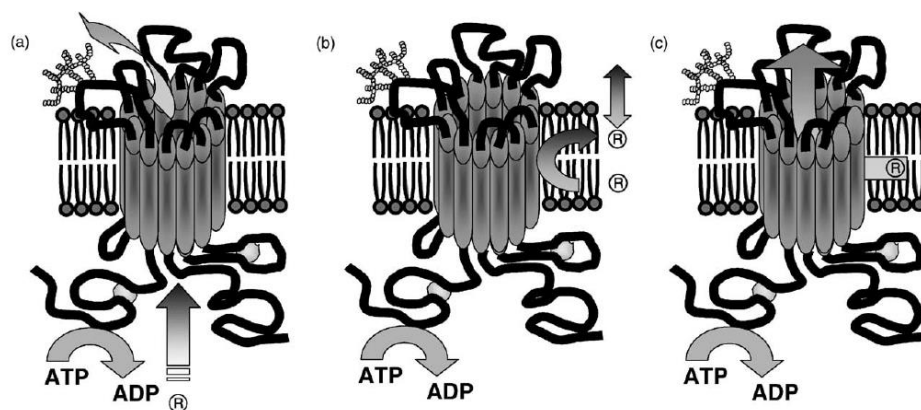


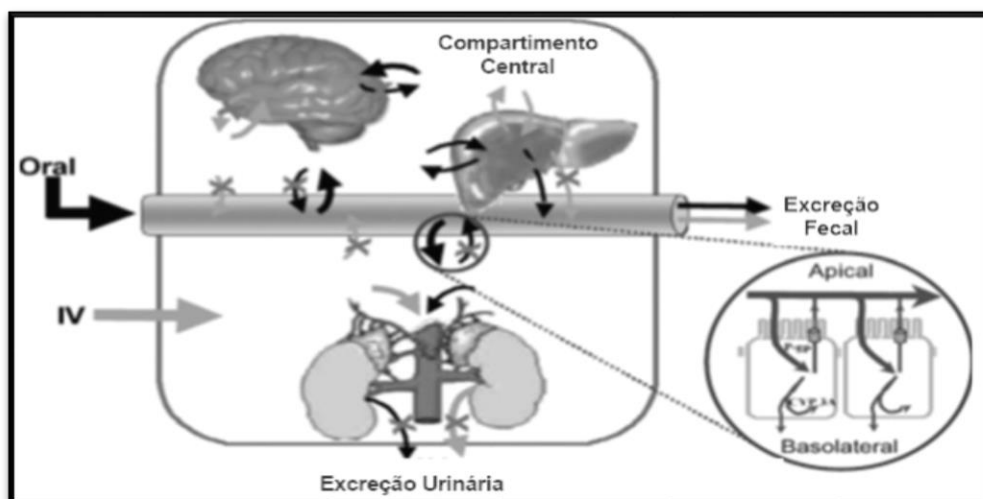
Figura 3.3 - Modelos propostos para explicar o mecanismo de efluxo da glicoproteína-P: (a) modelo poroso; (b) Modelo flipase; e (c) modelo do aspirador a vácuo hidrofóbico (18).

3.1.2 A glicoproteína-P e a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos

Como já mencionado anteriormente, a gp-P encontra-se numa grande variedade de locais no organismo. Consoante a sua localização, poderá ter influência na absorção, distribuição ou eliminação de fármacos (Figura 3.1).

Além disso, foi sugerido que a gp-P possa contribuir para a variabilidade interindividual observada na biodisponibilidade de certos compostos, incluindo fármacos. Fatores como a alimentação, tratamentos concomitantes e variações genéticas associadas a certas doenças podem contribuir para a variabilidade da expressão/função da gp-P. Por outro lado, fatores como a idade e o tabagismo parecem ter pouca contribuição para as diferenças interindividuais na expressão deste transportador (19).

A administração oral é uma das vias mais usada e mais conveniente. Contudo, é altamente dependente da eficiência dos processos de absorção e da extensão do efeito de primeira passagem, especialmente intestinal e hepático (20). Quando um medicamento é administrado *per os*, a mucosa do trato gastrointestinal (TGI) é o primeiro obstáculo para a absorção dos fármacos. O TGI possui várias isoformas do citocromo P450 (CYP450s) e exhibe níveis elevados de gp-P. Estas proteínas (CYP450s e gp-P) atuam sinergicamente como uma barreira funcional que se opõe à biodisponibilidade de xenobióticos administrados oralmente, quer mediando processos de efluxo, para o lúmen intestinal, quer determinando em maior ou menor extensão processos metabólicos (Figura 3.4) (11).



A distribuição da gp-P nos vários órgãos altera a farmacocinética de vários fármacos ao: (i) reduzir a absorção no TGI; (ii) alterar o acesso a órgãos vitais, como o cérebro; (iii) acelerar a *clearance* hepática e renal. Assim, os inibidores da gp-P ao inibirem o efluxo de substratos desta glicoproteína, podem aumentar a biodisponibilidade e a distribuição dos fármacos para os tecidos. Setas Pretas: transporte após administração oral; Setas cinzas: transporte de fármacos após administração intravenosa (IV). Cruzes: indicam inibidores da gp-P, e as setas correspondentes são as vias que podem ser inibidas, levando ao aumento da biodisponibilidade de fármacos em órgãos como o cérebro, por exemplo.

Figura 3.4 - A glicoproteína-P e a sua influência na absorção, distribuição e eliminação (11).

Então, estudos diversos têm demonstrado a possibilidade de usar inibidores da gp-P para reverter a MDR, de modo a melhorar a eficácia de agentes quimioterapêuticos e os seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos (18).

Atualmente, estão a ser desenvolvidos inibidores da gp-P de modo a aumentar a penetração dos fármacos nos tecidos como, por exemplo, aumentar a concentração de fármacos em tecidos malignos e otimizar a quimioterapia. Além disso, também se pretende usá-los para aumentar a penetração de fármacos através da BHE, tentando reverter a farmacoresistência associada a várias doenças do SNC (por exemplo, a epilepsia) (11). Estes inibidores serão descritos em mais detalhe na seção subsequente (Seção 3.1.3).

3.1.3 Inibidores da glicoproteína-P

Em 1981, Tsuruo et al. (21) verificaram que uma dose não tóxica de verapamil, um bloqueador dos canais de cálcio usado em doenças cardiovasculares, aumentava a toxicidade da vincristina e vinblastina e superava a resistência apresentada por células cancerígenas em condições *in vitro*. Atribuíram a diminuição da resistência das células cancerígenas à diminuição do efluxo celular dos fármacos usados em quimioterapia, embora na altura não relacionassem esse aspeto especificamente com a inibição da gp-P (21). O *design* de novos inibidores da gp-P despertou então muito interesse e têm ocorrido alguns progressos importantes no âmbito da descoberta e desenvolvimento de inibidores desta glicoproteína (22).

Os compostos candidatos a fármacos inibidores da gp-P, de primeira geração, possuem outras atividades farmacológicas, não sendo específicos enquanto inibidores da gp-P e têm pouca afinidade para este transportador, sendo necessárias doses elevadas para promover inibição. Estes inibidores produziram resultados pouco satisfatórios tendo, por esse motivo, pouca utilidade clínica (6, 23). De entre as moléculas pertencentes à primeira geração de inibidores da gp-P, ressalta como característica a existência de uma grande variedade de estruturas químicas sem qualquer relação estrutura-atividade aparente (6). Muitos dos primeiros moduladores da gp-P são eles próprios substratos da gp-P, inibindo o efluxo mediado pelo transportador por competição com outros substratos da gp-P. Por exemplo, para reverter a MDR na quimioterapia eram necessárias grandes doses de inibidor para se obter uma concentração intracelular adequada dos citotóxicos. Outro problema associado com os inibidores da gp-P de primeira geração é a sua afinidade para outros transportadores e sistemas enzimáticos, resultando em interações farmacocinéticas imprevisíveis na presença de outros substratos (23). Para tentar ultrapassar estes problemas foram sendo desenvolvidos outros inibidores, surgindo assim um conjunto de moléculas consideradas serem os inibidores da gp-P de segunda geração.

Os inibidores da gp-P de segunda geração são análogos estruturais dos inibidores de primeira geração. No seu desenvolvimento, os objetivos principais consistiam em reduzir os efeitos adversos e a toxicidade, e aumentar a afinidade para a gp-P. Desse conjunto de compostos, o agente melhor caracterizado é o valsopodar, um análogo da ciclosporina (inibidor da gp-P de 1ª geração). O valsopodar apresentou uma afinidade e inibição 10 a 20 vezes superior

ao seu análogo e menor toxicidade (14, 23). Porém, este candidato a fármaco mostrou interagir com isoenzimas do CYP450, alterando substancialmente a farmacocinética de outros fármacos coadministrados metabolizados por essas mesmas isoenzimas (14).

Apesar dos inibidores da gp-P de segunda geração apresentarem um perfil farmacológico melhorado comparativamente aos de primeira geração, mantiveram ainda algumas características que os tornam pouco úteis clinicamente. Pois, estes compostos inibem significativamente o metabolismo e a excreção de agentes citotóxicos, originando níveis tóxicos inaceitáveis. Por exemplo, alguns agentes citotóxicos são simultaneamente substratos da gp-P e do CYP450, e alguns agentes inibidores da gp-P de segunda geração interferem com o CYP450. A competição entre agentes citotóxicos e moduladores da gp-P pelo CYP450 pode resultar em interações farmacocinéticas significativas e imprevisíveis (23).

A terceira geração de moléculas inibidoras da gp-P foi desenvolvida tendo por base estudos de relação estrutura-atividade, de modo a serem mais específicos e potentes na inibição da gp-P e assim ultrapassar as limitações das gerações anteriores. Em concentrações relevantes enquanto inibidores da gp-P, os agentes de terceira geração não interferem com a atividade do CYP450 ou de outros transportadores, devido à elevada especificidade para a gp-P (23). A Tabela 3.1 apresenta alguns dos compostos identificados ou desenvolvidos como inibidores da gp-P, pertencentes às três gerações (2, 16, 24, 25).

Tabela 3.1 - Inibidores da glicoproteína-P e as suas gerações (2, 16, 24, 25).

Geração	1ª Geração	2ª Geração	3ª Geração
Fármacos	Verapamil	Dexverapamil	Tariquidar (XR9576)
	Ciclosporina A	Galopamil	Zosuquidar (LY335979)
	Eritromicina	Valspodar	Laniquidar (R101933)
	Quinina	Biricodar	Elacridar (GF-120918)
	Trans-flupentixol	GF120918	OC 144-093
	Clorpromazina	MS- 121	
	Flufenazina	S9788	
	Reserpina	Reversina 121	
	Progesterona	Reversina 125	
	Felodipina		
	Nifedipina		
	Diltiazem		
	Quinidina		
	Trifluoperazina		

Como já referido, algumas complicações associadas à inibição da gp-P é a interação cruzada com outros sistemas que participam na biodisposição de fármacos, nomeadamente a interação com isoenzimas do CYP450 envolvidas na metabolização de fármacos. A modulação da gp-P é possível, mas ainda não se encontrou o fármaco “ideal”, que seja específico para este transportador e que não interaja com outros sistemas (16).

3.1.3.1 Inibição da glicoproteína-P por extratos ou constituintes de plantas

Ao longo dos anos tem-se constatado que nem só os fármacos inibem a gp-P. Também derivados de plantas mostraram propriedades inibitórias. Alguns exemplos são compostos/preparações derivadas de plantas como o alecrim, o açafraão da terra, o *Panax ginseng*, o chá verde, o sumo de toranja e o sumo de laranja (25).

O estudo do uso concomitante destes compostos com substratos da gp-P pode ser importante, na medida em que o consumo de produtos fitoterapêuticos tem aumentado nos países ocidentais. Num dos seus estudos, Givon et al. (2004) concluiu que um terço dos entrevistados recorria a medicinas complementares, e cerca de 67,6% usava produtos medicinais naturais, muitas vezes concomitantemente com os fármacos convencionais (26).

3.1.4 Substratos da glicoproteína-P

Os substratos da gp-P são não relacionados química e estruturalmente, abrangendo um vasto espectro de classes de fármacos, tais como antineoplásicos (doxorubicina e paclitaxel), inibidores da protease do VIH (amprenavir e indinavir), fármacos com ação cardiovascular (digoxina e quinidina), terapia antimalárica (cloroquina) e fármacos antiepiléticos. A MDR ocorre uma vez que existe resistência cruzada a fármacos estrutural e mecanisticamente não relacionados.

Apesar de pertencerem a variadas classes químicas, os substratos da gp-P têm algumas características em comum, tais como serem hidrofóbicos e terem massa molecular entre 300 e 2000 Da. Alguns possuem anéis aromáticos, e têm carga neutra ou positiva. A gp-P não transporta compostos aniônicos (16).

Na Tabela 3.2 encontram-se substratos, inibidores, indutores e alimentos que interferem com a gp-P mencionados na literatura (3, 16, 19, 27).

Tabela 3.2 - Substratos, inibidores e indutores da glicoproteína-P (3).

Substratos		Inibidores		Indutores	Alimentos
Atenolol	Ivermectina	Amiodarona*	Lovastatina*	Dexametasona*	Daidzeína
Amiodarona*	Lidocaina*	Amitriptilina*	Maprotilina	Prazosina	Genisteína
Atorvastatina*	Loperamida*	Astemizol*	Mefloquina*	Progesterona*	Sumo
Celiprolol	Metotrexato	Atorvastatina*	Mibefradil*	Quercetina	toranja*
Cimetidina*	Mibefradil	Carvedilol	Midazolam*	Rifampicina	Sumo
Ciprofloxacina	Nadolol	Cloropromazina*	Mifepristone*	Erva de São João*	laranja
Colchicina	Nelfinavir*	Claritromicina*	Nelfinavir*		Isoflavonas
Ciclosporina*	Nicardipina*	Ciclosporina*	Nicardipina*		
Daunorrubicina*	Ondansetron*	Desipramina	Nifedipina*		
Debrisoquina	Paclitaxel*	Dexverapamil*	Nitrendipina*		
Dexametasona*	Pravastatina*	Diltiazem*	Ofloxacina		
Digoxina*	Quinidina*	Dipiridamole	Proclorperzine		
Diltiazem*	Quinolonas	Dissulfiram	Progesterona*		
Docetaxel*	Ranitidina	Doxepina	Propranolol		
Domperidona*	Rifampina*	Eritromicina*	Propafenona*		
Doxorrubicina*	Ritonavir*	Flupentixol	Quinidina*		
Enoxacina	Saquinaivir*	Felodipina*	Quinina*		
Eritromicina*	Tacrolimus*	Flufenazina	Reserpina		
Estradiol*	Teniposido*	Glibenclamida	Rifampicina*		
Etoposido*	Terfenadina*	Haloperidol*	Ritonavir*		
Fexofenadina*	Timolol	Hidro cortisona*	Saquinavir*		
Hidro cortisona*	Verapamil*	Imipramina*	Tacrolimus*		
Idarrubicina	Vinblastina*	Itraconazole*	Testosterona*		
Indinavir*	Vincristina*	Ivermectina	Tamoxifeno*		
	Vindesina*	Cetoconazole*	Trimipramina		
		Lidocaina*	Verapamil*		

*também substrato, inibidor ou indutor do CYP3A4

3.1.5 Interações fármaco-fármaco envolvendo a glicoproteína-P

O uso simultâneo de vários fármacos (politerapia) é uma prática comum na medicina moderna, porém, a coadministração de vários medicamentos pode originar efeitos secundários indesejados. Uma razão para o aparecimento de efeitos secundários pode ser a alteração da função de transportadores proteicos, nomeadamente a gp-P, devido à sua interação simultânea com vários fármacos (28).

Várias interações fármaco-fármaco envolvendo a gp-P foram identificadas na literatura, podendo corresponder à inibição ou indução desta glicoproteína. A inibição da gp-P origina um aumento na exposição sistémica e distribuição para os tecidos dos seus substratos, enquanto a indução da gp-P causa uma diminuição da biodisponibilidade (29).

Um exemplo da ação da gp-P no organismo, nomeadamente na BHE, é a interação entre a loperamida (substrato) e a quinidina (inibidor). A loperamida é um opióide, mas é usado clinicamente como antidiarreico, uma vez que a concentração que é atingida no SNC é muito baixa. Contudo, se o transporte de efluxo mediado pela gp-P for inibido ocorrem efeitos no SNC devido ao aumento da concentração de loperamida neste local.

Este tipo de interações pode originar casos de toxicidade grave (inibição), ou mesmo originar concentrações subterapêuticas (indução). Assim, é importante identificar estes casos

de modo a fazer-se os ajustes posológicos necessários e a monitorização adequada para se evitar toxicidade inaceitável ou falência terapêutica.

3.1.6 Digoxina

Atualmente, na sociedade ocidental, tem-se verificado um aumento da esperança média de vida e o correspondente envelhecimento da população, determinando uma prevalência crescente do número de pessoas idosas. Em 1991 os idosos representavam 7,3% da população mundial e estima-se que em 2025 correspondam a 15%. Com o avançar da idade ocorrem alterações anatomofisiológicas em diferentes sistemas do organismo, incluindo no sistema cardiovascular. Estatisticamente, as doenças cardiovasculares correspondem à principal causa de mortalidade e morbidade, representando a insuficiência cardíaca congestiva uma das condições patológicas mais comuns e que determinam maior morbidade e mortalidade na população idosa (30). Um dos fármacos usados para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva é a digoxina, um fármaco com margem terapêutica estreita e o qual tem sido envolvido em várias interações farmacológicas clinicamente significativas.

3.1.6.1 Consumo de digoxina em Portugal

A digoxina é um fármaco cardiotónico digitálico, o qual está comercializada em Portugal com a designação de Lanoxin®, não existindo outras marcas ou genéricos no mercado português. Existem, no entanto, outros fármacos cardiotónicos no mercado, nomeadamente a metildigoxina (Lanitop®), milrinona (Corotrope®), levossimendano (Simdax®), e ubidecarenona (Ubenzima®; Q 10 Forte®; Q 10®).

Anualmente o INFARMED analisa os medicamentos mais consumidos no país, publicando os relatórios dessa análise. Neste momento estão disponíveis os relatórios desde o ano 2003 até ao ano 2011 (31).

Dos fármacos cardiotónicos referidos acima, apenas a digoxina consta nas listas das 100 substâncias ativas / 100 medicamentos mais consumidos (por número de embalagens vendidos) em Portugal. Ao analisar-se esses relatórios verifica-se uma diminuição do consumo deste fármaco; contudo, a digoxina continua a ser o cardiotónico com maior expressão no mercado (31) (Figura 3.5).

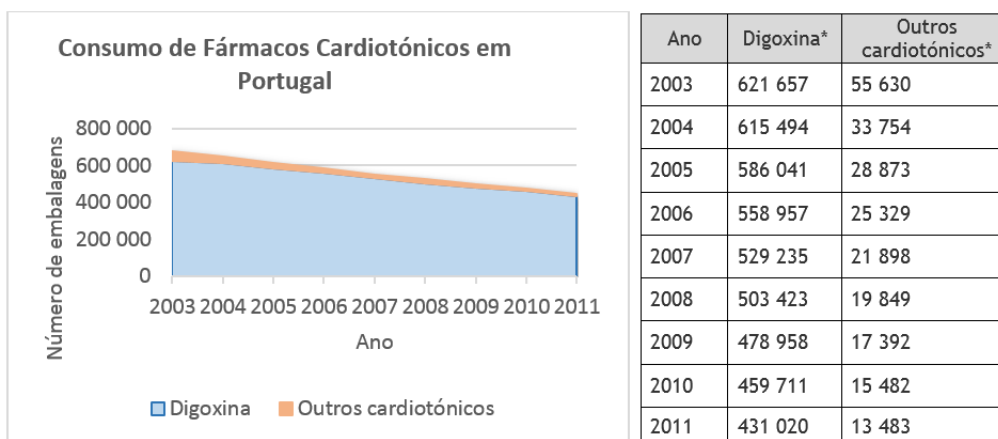


Figura 3.5 - Consumo de digoxina e outros cardiotônicos em Portugal, ente 2003 e 2011. *Número de embalagens vendidas (31).

3.1.6.2 Química

Os glicosídeos cardíacos são uma classe importante de fármacos com origem natural, cujos efeitos podem ser benéficos e tóxicos para o coração. A sua desejada ação cardiotônica pode ser útil no tratamento de insuficiência cardíaca e edema associado, e as suas preparações têm sido usadas como agentes medicinais, bem como veneno desde 1500 A.C.. Esta dupla aplicação serve para realçar os efeitos tóxicos potenciais desta classe (32).

Quimicamente, a estrutura da digoxina consiste em três componentes (Figura 3.6):

1. Parte glucídica;
2. Esteroide;
3. Anel lactona.

Os dois primeiros são responsáveis principalmente pela potência e farmacocinética, enquanto o anel lactona é essencial e responsável pela atividade cardiotônica (32).

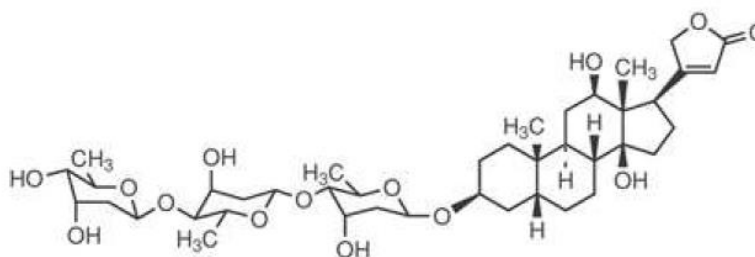


Figura 3.6 - Estrutura química da digoxina (3).

3.1.6.3 Uso clínico

A digoxina comercializada em Portugal (Lanoxin®) tem indicação terapêutica para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica nos casos em que a insuficiência sistólica seja dominante e de algumas arritmias supraventriculares, particularmente *flutter* e fibrilhação

auricular crônicos. A dose de Lanoxin® tem de ser ajustada individualmente a cada doente de acordo com a idade, peso corporal ideal e função renal (33).

Têm sido realizados ensaios clínicos para melhor documentar a segurança e a eficácia dos cardiotônicos digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca. Os resultados obtidos têm demonstrado uma melhoria da qualidade de vida mas sem benefícios em termos de mortalidade.

As linhas orientadoras para o tratamento da insuficiência cardíaca indicam que os médicos devem incluir os cardiotônicos na farmacoterapia. Não existem valores de concentração plasmática definidos para a digoxina, mas no resumo de características do Lanoxin® é sugerido que os níveis séricos ótimos devem estar compreendidos entre 0,5 a 1,0 ng/mL (33). Contudo existe literatura que sugere que a concentração terapêutica máxima possa atingir os 2 ng/mL com segurança (34, 35). Esta gama de concentrações reduz a incidência de efeitos secundários enquanto otimiza os benefícios (35). Frequentemente, a intoxicação por digoxina ocorre a concentrações superiores a 2 ng/mL, mas como existe uma variação interindividual considerável, podem ser encontrados casos de toxicidade com concentrações inferiores (33).

3.1.6.4 Toxicidade

Os fármacos cardiotônicos digitálicos são conhecidos pela sua janela terapêutica estreita. De modo a minimizar a toxicidade desta classe de fármacos, é realizado o processo de digitalização ao se iniciar uma terapia com digitálicos. Este processo consiste em iniciar o doente com várias doses repetidas do fármaco durante 24 a 36 horas antes de estabelecer a dose de manutenção diária mais baixa. O processo de digitalização depende das características do doente, e pode ser realizado por digitalização oral rápida, digitalização oral lenta, ou digitalização parentérica (33, 35).

A toxicidade por digitálicos manifesta-se por náuseas, vômitos, anorexia, fadiga e distúrbios visuais; Entre as manifestações do foro cardíaco incluem-se a taquicardia e bradicardia, incluindo a taquicardia ventricular e supraventricular e o bloqueio auriculoventricular (A-V). A manifestação mais clássica, mas não a mais frequente, da intoxicação por digitálicos inclui a taquicardia com bloqueio A-V. Outros sintomas encontram-se na

Tabela 3.3.

O tratamento para a toxicidade digitálica varia consoante a gravidade; nos casos moderados bastará, por vezes, interromper o tratamento com o fármaco, enquanto em casos mais severos (risco de vida) é necessário o uso de anticorpos anti-digitálicos. A disponibilidade de um radioimunoensaio para determinar os níveis de digitálicos e anticorpos anti-digitálicos tem minimizado a frequência de toxicidade fatal (35).

Tabela 3.3 - Classificação e sintomas de intoxicação por digoxina (34).

Aguda	Sintomas gastrointestinais	Náuseas e vômitos
	Hipercaliémia	Libertação massiva de potássio intracelular devido ao bloqueio do transportador Na ⁺ /K ⁺ ATPase
	Sintomas cardiovasculares	Qualquer arritmia é possível, exceto ritmo supraventricular rápido.
	Sintomas do sistema nervoso central	Cefaleias, alterações visuais*, confusão
Crónica	Sintomas gastrointestinais	Náusea, vômitos, anorexia**
	Hipocaliémia (ou eucaliémia)	Normalmente os doentes são também medicados com diuréticos, o que pode predispor a hipocaliémia.
	Sintomas no sistema nervoso central	Cefaleias, alterações visuais*, confusão, indisposição, convulsões***
	Concentrações séricas de digoxina normais ou elevadas.	
*Não observado sempre		
**Frequentemente a queixa principal, sobretudo em idosos		
***Raro		

3.1.6.5 Interações entre a digoxina e outros fármacos

Para estabelecer interações farmacológicas entre a digoxina e outros fármacos é, normalmente, administrada a digoxina isoladamente por via oral e/ou intravenosa para avaliar o seu perfil farmacocinético e depois é coadministrada com os fármacos alvo a estudar. Se o objetivo em estudo implicar a avaliação de uma interação farmacológica com a digoxina, envolvendo a gp-P, então poderá ser útil ter como controlo a coadministração de fármacos já conhecidos como inibidores/indutores da gp-P (36).

As alterações relativas pequenas na farmacocinética da digoxina observadas in vivo na presença de inibidores da gp-P sugerem que a extensão de absorção da digoxina pode não ser altamente dependente da atividade de efluxo da gp-P. Assim, outros processos como a difusão passiva ou o *uptake* por transportadores podem ter papéis importantes na absorção deste fármaco. A digoxina é classificada como um fármaco de classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutics Classification System - BCS*), ou seja, é um fármaco de baixa solubilidade e elevada permeabilidade, sugerindo de facto a possibilidade de ocorrência de difusão passiva e/ou transporte de influxo nas paredes intestinais (36).

A utilização de parâmetros adequados é fundamental quando se avaliam interações farmacológicas mediadas pela gp-P, uma vez que a utilização de parâmetros imprecisos pode resultar em resultados falsos negativos ou falsos positivos. Quando se pretende avaliar as interações a nível renal ou após administração intravenosa, por exemplo, os parâmetros

indicados são a clearance renal, a taxa de excreção renal e o tempo de meia-vida. Por outro lado, caso se pretenda estudar interações que ocorram após administração oral já se deve ter também em consideração parâmetros como a área sob a curva (AUC - *Area under the curve*) e a concentração máxima. Desta forma, para evitar interpretações incorretas dos resultados dos estudos clínicos, deve idealmente obter-se o perfil farmacocinético do fármaco em estudo, nomeadamente os parâmetros como a concentração máxima, o tempo no qual se atinge a concentração máxima, a clearance total, a AUC e a taxa de excreção urinária (36).

3.2 Objetivos

A digoxina é um fármaco cuja margem terapêutica é estreita, onde pequenas variações na sua farmacocinética podem induzir intoxicação por este fármaco. É um substrato conhecido da gp-P, um transportador que influencia a distribuição e concentração deste fármaco. Existem numerosos fármacos substratos e inibidores comercializados e administrados em ambulatório, onde interações fármaco-fármacos entre a digoxina e inibidores da gp-P podem ser possíveis. O objetivo desta dissertação é encontrar casos de intoxicação por digoxina em que este tipo de interação fármaco-fármaco possa estar envolvido.

Concretamente, esta dissertação terá como objetivo compreender quais os fármacos que provocam situações de toxicidade por digoxina na prática clínica através da análise de descrições de casos clínicos de intoxicação por este fármaco (*case report*) envolvendo a sua coadministração com um inibidor/substrato da gp-P. Pretende-se, simultaneamente, perceber quais os principais sinais e sintomas da intoxicação por digoxina encontrados na prática clínica.

Pretende-se também analisar a importância desta interação farmacológica, bem como as principais alterações farmacocinéticas da digoxina quando coadministrada com diversos inibidores da gp-P. Para este caso, serão analisados estudos clínicos de várias fases (estudos de fase I a fase IV), onde se consiga perceber quais as principais modificações farmacocinéticas da digoxina com a presença ou não de inibidores da gp-P.

3.3 Métodos

Foram analisados vários artigos de relatos de casos clínicos (*case report*) e de estudos clínicos na literatura, de modo a analisar os principais fármacos que interagem com a digoxina, o perfil dos doentes, e os parâmetros bioquímicos. Os artigos encontrados foram obtidos através do banco de dados *PubMed* (37), desenvolvido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). O critério de inclusão era a verificação de uma interação farmacológica entre a digoxina e outro fármaco conhecido como substrato, inibidor ou indutor da gp-P.

3.4 Resultados

3.4.1 Casos Clínicos

Foram analisados seis casos clínicos documentados de intoxicação por digoxina. Foram observados os casos de três mulheres e três homens que deram entrada no hospital com sintomas de intoxicação por este fármaco. Apenas num caso a doente já se encontrava internada quando se verificou a interação fármaco-fármaco, sendo este aquele com o desfecho mais grave (caso 3).

Caso 1

Maxwell *et al.* (38) descreveram um caso em 1989 que envolveu uma mulher de 59 anos, com peso de 50,1 Kg, a qual deu entrada no hospital com os sintomas de bradicardia, náuseas e vômitos, dias após iniciar um tratamento de eritromicina 500 mg três vezes por dia devido a uma infeção no trato respiratório superior.

A sua farmacoterapia normal era digoxina (0,25 mg/dia) e varfarina desde 1972 após a substituição de válvula mitral. Durante 3 anos recebera bumetanida (1 mg/dia), e cloreto de potássio (16 nmol/dia). Dezoito meses antes de dar entrada no hospital, as concentrações plasmáticas de digoxina eram de 2,3 nmol/L. Durante o exame médico verificou-se a presença de batimentos cardíacos irregulares (40-50 batimentos/min) e um eletrocardiograma confirmou fibrilhação auricular com resposta lenta (40 batimentos/minuto). As análises clínicas revelaram concentrações de ureia, sódio e cálcio, e atividade enzimática hepática normais, concentração plasmática de potássio de 3,6 mmol/L, e concentração plasmática de digoxina de 4,7 nmol/L. A eritromicina e a digoxina foram interrompidas e, 24 horas depois, os sintomas resolveram-se. O eletrocardiograma revelou fibrilhação auricular (60 batimentos/min) sem evidência de defeitos de condução ventricular. Duas semanas após a sua alta hospitalar e depois de recomeçar a tomar o digitálico, a concentração plasmática de digoxina era de 2,7 nmol/L. A senhora reportou mais tarde que, um ano antes deste episódio, já tinha sentido sintomas semelhantes ao tomar este antibiótico.

Caso 2

Nordt *et al* (39) documentaram o caso de um homem de 28 anos que deu entrada no hospital, com possível intoxicação, com sintomas de anorexia e vômitos.

A anamnese revelou tetralogia de Fallot e atresia pulmonar e um *pacemaker* colocado há 6 anos. Na altura tomava captopril, furosemida e digoxina. Doze dias antes, fora admitido no hospital com uma pneumonia adquirida na comunidade e foi-lhe administrada claritromicina. Foi-lhe dada alta quatro dias depois, onde iria completar o tratamento em casa, mas quatro dias depois da alta começou a vomitar e a apresentar sinais de confusão mental e distúrbios visuais.

A examinação física revelou diminuição dos sons respiratórios bilateralmente e pulsação irregular. O eletrocardiograma revelou um ritmo com batimentos ventriculares prematuros. Além disso, as análises clínicas revelaram as seguintes concentrações sanguíneas: potássio 4,8 mmol/L; ureia 10,1 mmol/L; creatinina 106,1 µmol/L; digoxina 5,0 ng/mL. A sua última dose fora 20 horas antes de se apresentar nas urgências.

Foi reidratado e foi retirada a digoxina e a claritromicina do seu tratamento. A sua função renal continuou inalterada durante a sua admissão e os níveis de digoxina diminuíram progressivamente para 3,4 ng/mL no dia seguinte, atingindo 1,2 ng/mL seis dias após a sua admissão. Nesta altura foi-lhe dada alta médica, seguindo o tratamento com furosemida, captopril e digoxina em casa, como anteriormente. As suas visitas seguintes revelaram concentrações normais de digoxina.

Caso 3

Yasui-Furukori e Kaneko (40) reportaram em 2008 um caso de interação entre a digoxina e a paroxetina numa mulher de 68 anos, com história de doença psiquiátrica, que deu entrada no hospital em fevereiro de 2005 com depressão severa, tristeza moderada, dificuldade de concentração, dificuldade severa em dormir, perda de apetite e pensamentos pessimistas.

Quando deu entrada na ala de psiquiatria, estava diagnosticada com fibrilhação auricular, cujo tratamento era 0,25 mg/dia de digoxina e 1 mg/dia de varfarina (durante 2 anos). Não foram encontrados problemas fisiológicos, além da concentração de creatinina ligeiramente elevada (106 mol/L).

Ao 3º dia, foi iniciado um tratamento de 20mg/dia de paroxetina devido à depressão. Ao 5º dia, começou a ter náuseas, vômitos e tonturas. Ao 7º dia desenvolveu um estado de delírios com alucinações visuais. Ao 10º dia não tinha capacidade de comer ou andar. Ao 11º dia suspeitou-se que os sintomas que apresentava se deviam a intoxicação por digoxina e a concentração sérica de digoxina era de 5,2 ng/mL, mas sem distúrbios eletrolíticos.

Posto este cenário, toda a medicação foi descontinuada, e entre os 13º e 15º dias foi observada bradicardia e diminuição da concentração plasmática de digoxina.

Posteriormente, ao 21º dia, foi reinstalado o tratamento com 0,25 mg de digoxina e 1 mg de varfarina. O delírio com desorientação foi diminuindo gradualmente e recuperou totalmente ao 28º dia.

Ao 45º dia desenvolveu pneumonia por aspiração devido à dificuldade em engolir. O tratamento com antibiótico foi iniciado, mas o seu estado físico não melhorou. Em maio, foi transferida para os Cuidados Intensivos, falecendo em junho de 2005.

Os estados afetivos negativos, como a depressão, estão associados a mortalidade prematura, aumento do risco de doença cardíaca coronária e diabetes tipo 2. Os doentes com maior ansiedade e *stress* fisiológicos têm um maior risco de desenvolver fibrilhação auricular, comparativamente com os doentes com menor ansiedade e *stress*. Os doentes com diagnóstico de doenças crónicas e depressão mostram melhorias significativas no humor, interação social e estado emocional após o início do tratamento com antidepressivos, e doentes com maior grau

de ansiedade têm maior probabilidade de ter problemas cardíacos. Deste modo, é possível a prescrição concomitante de antidepressivos e digoxina.

Vários estudos *in vitro* mostraram atividade inibitória potente da gp-P pela paroxetina, o que sugere que este fármaco pode ter inibido o transportador a nível renal, diminuindo a excreção de digoxina.

Como os sintomas apresentados pela doente não são exclusivos da intoxicação pela digoxina, podendo ser confundidos com os efeitos secundários de Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (IRSS), originou o diagnóstico tardio de intoxicação.

Os autores sugeriram a utilização de citalopram ou venlafaxina em doentes tratados com digoxina, pois estes fármacos mostraram ser inibidores mais fracos da gp-P em estudos *in vitro*.

Caso 4

Lee *et al* (41) documentaram a situação de um homem de 83 anos, com historial de hipertensão, dislipidémia, enfarte do miocárdio, disfunção do ventrículo esquerdo e doença pulmonar obstrutiva crónica. Este apresentou-se no hospital com sintomas de fadiga, dispneia de esforço, tosse, náuseas, perda de apetite e vertigens. A sua medicação incluía 0,125 mg/dia de digoxina, 25 mg/dia de espironolactona, 25 mg duas vezes por dia de captopril, 40 mg/dia de pravastatina, 30 mg/dia de mononitrato de isossorbido, 60mg/dia de furosemida, 2,5 mg/dia de bisoprolol e 20 mmol/dia de potássio. Toda esta medicação era administrada oralmente.

Três dias antes de dar entrada no hospital tinha começado o tratamento de uma pneumonia com 500 mg de claritromicina, *per os*, duas vezes por dia.

Os exames físicos revelaram pressão arterial de 124/50 mmHg e 68 batimentos/minuto (posição supina); mediou-se a pressão arterial em pé e registou-se valores de 105/40 mmHg e 82 batimentos/minuto. Os exames cardiorrespiratórios não mostraram sinais de insuficiência cardíaca descompensada, a concentração plasmática de digoxina era de 4,6 nmol/L (5 horas após última toma) e 4,7 nmol/L (18 horas após última toma). Os sintomas do doente eram consistentes com a toxicidade por digoxina: início recente de disfunção renal e uso concomitante de claritromicina (conhecida por inibir a gp-P).

Ambos os fármacos foram descontinuados, e a medicação que pudesse elevar a concentração de potássio também foi descontinuada temporariamente (espironolactona, captopril e suplemento de potássio).

No 2º dia após hospitalização, os níveis de digoxina baixaram para 3,2 nmol/L.

Caso 5

Cone *et al*. (42) descreveram, em 1996, o caso de um homem, de 67 anos, cuja farmacoterapia habitual era digoxina, amiodarona, e glibenclamida.

Quatro meses após revascularização do miocárdio foi encontrado um abscesso paravertebral, cuja análise detetou a presença de *Candida tropicalis*, a qual é resistente ao fluconazol, mas sensível à anfotericina B e ao itraconazol.

Enquanto se aguardava pelos estudos de sensibilidade, o doente foi tratado com anfotericina B intravenosa, 40 mg/dia. Na quarta dose, os níveis de ureia subiram para 12,5 mmol/L (35 mg/dL) e o nível de creatinina para 265 µmol/L (3,0 mg/dL), e a anfotericina B foi interrompida, bem como a digoxina, a amiodarona, e a glibenclamida.

Recebeu alta quando o nível de ureia diminuiu para 4,1 mmol/L (11,5 mg/dL) e o nível de creatinina passou a 130 µmol/L (1,5 mg/dL), voltando a tomar a sua medicação habitual e itraconazol, 200 mg duas vezes por dia.

Dez dias depois, o doente foi readmitido no hospital com sintomas de náuseas, vômitos e visão turva. A sua frequência cardíaca era de 48 batimentos por minuto. O nível de ureia era 23,5 mmol/L (66 mg/dL), os níveis de creatinina 220 µmol/L (2,5 mg/dL), e a concentração sérica de digoxina era de 8,4 nmol/L (6,6 ng/mL).

Foram administrados seis frascos da porção Fab de anticorpos de digoxina por via intravenosa, e após 24 horas, as náuseas e vômitos ficaram resolvidos, e a sua visão voltou ao normal. Considerou-se que a azotemia fora responsável pela toxicidade pela digoxina e recebeu alta, sendo-lhe prescrito doses reduzidas de digoxina, amiodarona, glibenclamida, e o itraconazol na posologia de 200 mg duas vezes por dia. Uma semana depois, ele foi novamente internado com os mesmos sintomas. O itraconazol foi descontinuado e a doente começou a receber complexo lipídico anfotericina B, sem mais toxicidade da digoxina ou azotemia.

Caso 6

Brown *et al.* (43) relataram o caso de um homem de 91 anos, com infecção pulmonar por microbactérias do Complexo do *Mycobacterium avium* (CMA) e fibrilhação auricular.

Apresentava um histórico de 5 dias de dor abdominal, náuseas, vômitos e anorexia. Nove dias antes, o doente começara o tratamento para a infecção com claritromicina (1000 mg), rifabutina (300 mg) e etambutol (1400 mg). Anteriormente, já tinha tomado os dois últimos fármacos sem apresentar nenhum efeito secundário.

Os exames físicos revelaram pressão arterial de 140/72 mmHg; função renal e hepática encontrava-se normal; e o eletrocardiograma revelou bradicardia sinusal. A análise ao sangue revelou uma concentração de digoxina de 3,5 ng/mL.

O tratamento com digoxina e claritromicina foi interrompido e os sintomas do doente resolveram-se em 36 horas após a interrupção do tratamento. Repetiram-se posteriormente os doseamentos de digoxina e as concentrações séricas de digoxina medidas foram as seguintes: 2,7 ng/mL, de 2,5 ng/mL, e mais tarde <2ng/mL.

3.4.2 Estudos clínicos

Englund *et al.* (44) avaliaram os efeitos induzidos por inibidores da gp-P na concentração plasmática de digoxina em doentes que estavam a ser monitorizados para este fármaco no Hospital Universitário de Uppsala (Suécia) durante um período de três anos. No estudo foram incluídos 618 doentes (256 homens e 362 mulheres) e os valores das concentrações de digoxina foram comparados entre grupos de doentes tratados com diferentes inibidores de gp-P.

As características principais dos doentes incluídos no estudo encontram-se na Tabela 3.4, e os fármacos inibidores da gp-P coadministrados com a digoxina (e respetivo número de doentes) encontram-se na Tabela 3.5.

Tabela 3.4 - Características dos doentes incluídos no estudo (44).

Características	Número de doentes = 618
Idade (anos) *	84 (24-99)
Dose diária de digoxina (mg) *	0,13 (0,04 - 0,5)
Fármacos concomitantes*	5 (1-21)
Doentes abaixo do intervalo terapêutico (< 1,2 nmol/L)	263
Doentes dentro do intervalo terapêutico (1,2-2,25 nmol/L)	317
Doentes acima do intervalo terapêutico (>2,5 nmol/L)	38
*Média (intervalo)	

Tabela 3.5 - Medicamentos coadministrados com digoxina a, e sua classificação em duas categorias: fármacos com efeitos sobre a farmacocinética de digoxina bem documentados *in vivo*; e os inibidores da glicoproteína-P com efeitos na farmacocinética da digoxina documentados *in vitro* (44).

Fármacos que interagem com a digoxina, documentados <i>in vivo</i>		Fármacos que interagem com a digoxina, documentados <i>in vitro</i>	
Fármaco	Número de doentes	Fármaco	Número de doentes
Amiodarona	12	Bromocriptina	1
Atorvastatina	12	Flupentixol	1
Ciclosporina	3	Glibenclamida	46
Dipiridamole	12	Isradipina	2
Quinidina	1	Lanzoprazol	51
Quinina	1	Loperamida	2
Espiro lactona	106	Medroxiprogesterona	2
Verapamil	31	Omeprazol	35
		Pantoprazol	6
		Paroxetina	6
		Sertralina	29
		Simvastatina	17
		Terfenadina	1

Uma elevada percentagem (47%) de doentes sujeitos a monitorização das concentrações de digoxina estavam medicados com um ou mais inibidores da gp-P. Os autores concluíram que os doentes medicados com digoxina e pelo menos um inibidor da gp-P têm maiores concentrações séricas de digoxina, em comparação com os doentes sem inibidor da gp-P ($1,55 \pm 0,04$ versus $1,26 \pm 0,04$ nmol/L). Também relacionaram o número de inibidores da gp-P com as alterações na concentração de digoxina, i.e., quanto maior o número de inibidores da gp-P coadministrados com a digoxina, maior a concentração plasmática do digitálico. Os valores médios estão sumariados na Tabela 3.6.

Tabela 3.6 - Valores de concentração plasmática de digoxina obtidos para doentes coadministrados ou não com inibidores da glicoproteína-P (44).

Número de inibidores coadministrados com a digoxina	Valores (nmol/L) (média ± desvio padrão)
0	1,26 ± 0,04,
1	1,51 ± 0,05
2	1,59 ± 0,08
3	2,00 ± 0,25

Os autores consideraram que as interações farmacocinéticas com a digoxina podem ser devido a vários mecanismos para além da inibição da gp-P. Por exemplo, podem ser devido a alterações na função renal, alterações na motilidade intestinal, alterações no pH, modificações na flora que metaboliza o fármaco a nível intestinal, ou interações com outras proteínas transportadoras. Porém, a interação envolvendo a gp-P parece ser a principal razão para as alterações na farmacocinética da digoxina.

Fármacos que atuam no aparelho cardiovascular

Os doentes com problemas cardíacos tomam, por vezes, mais que um fármaco com ação no sistema cardiovascular, podendo ocorrer interações farmacológicas. Foram realizados ensaios clínicos para determinar possíveis interações farmacológicas com a digoxina, envolvendo a gp-P, nomeadamente com o verapamil, o galopamil, a nifedipina, a quinidina, o talinolol, a atorvastatina, o ticagrelor e o diltiazem.

Belz *et al.* (45) realizaram um ensaio clínico em 36 homens saudáveis voluntários, com idades compreendidas entre os 20 e 33 anos, onde estudaram as possíveis interações entre a digoxina e o verapamil, o galopamil, a nifedipina, a propafenona (considerou-se inicialmente que não interagia com a digoxina), e a quinidina. A todos os voluntários foram administrados 0,125 mg de digoxina durante 6 semanas e foram subdivididos em três grupos. Em cada subgrupo foram implementados três tratamentos diferentes, cada um durante duas semanas: (Grupo 1) 80 mg de verapamil, 10 mg de nifedipina, e placebo; (Grupo 2) 120 mg de verapamil, 150 mg de galopamil, e placebo; (Grupo 3) 150 mg de propafenona, 250 mg de bissulfato de quinidina, e placebo.

Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.7. Concluiu-se que houve uma relação inversa entre a concentração plasmática de digoxina e a clearance renal da digoxina quando se coadministrou outro inibidor da gp-P. Ou seja, a digoxina não era eliminada por via renal promovendo a sua acumulação plasmática. O estudo também confirmou que doses superiores a 240 mg de verapamil deixam de influenciar proporcionalmente a concentração plasmática de digoxina; a nifedipina induziu um aumento da concentração plasmática de digoxina, embora em menor grau que o verapamil, enquanto o galopamil (um derivado do verapamil) não

aumentou significativamente a concentração plasmática de digoxina. A propafenona também aumentou a concentração plasmática de digoxina, embora muito pouco. O fármaco que maior aumento causou na da concentração de digoxina foi a quinidina.

Tabela 3.7 - Resultados do estudo *Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs* (45).

Digoxina-placebo	Verapamil-Digoxina	Nifedipina-Digoxina	Propafenona-Digoxina	Quinidina-Digoxina
CPD = 0,55 ng/mL CRD = 204 mL/min. 172 m ³	CPD = aumento 70% (em ambas doses) CRD = Diminuiu 68% CRCr não afetada	CPD = aumentou 45% CPD menor que verapamil CRD = diminuiu 71%	CPD = aumentou 37%, valores mais baixos que quinidina CRD = diminuiu 83% CRCr = diminuiu 87%	CPD = aumentou 118% CRD = diminuiu 58% CRCr = diminuiu 84%
CPD = Concentração plasmática de digoxina; CRD = Clearance renal da digoxina; CRCr = Clearance renal de creatinina				

Pedersen *et al.* (46) realizaram um estudo envolvendo 8 voluntários (1 mulher e 7 homens) com idades compreendidas entre 22 e 53 anos, saudáveis e não medicados. O estudo teve a duração de 20 dias. No primeiro dia receberam 1 mg de digoxina (ao indivíduo 6 foi administrado 0,75 mg), por via intravenosa (IV) durante 15 minutos. Ao quinto dia, até ao fim do estudo receberam 80mg de verapamil *per os* (Isoptin®) três vezes por dia. Após dez dia de pré-tratamento com verapamil, foi-lhes administrado 0,75mg de digoxina (ao indivíduo 6 foi-lhe administrado 0,60 mg) por via IV durante 15 minutos. As amostras de sangue foram recolhidas no primeiro e quinto dia com os seguintes intervalos de tempo: 0, 10, 20, 40 minutos; e 1; 1.5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 30; 48; 54; 72; e 78 horas. Em paralelo foram recolhidas amostras de urina no primeiro e quinto dia, imediatamente a partir da administração IV de digoxina, e a cada 24 horas nos 4 dias seguintes. Os dados encontram-se resumidos nas Tabela 3.8 e Tabela 3.9.

Tabela 3.8 - Dados farmacocinéticos da concentração plasmática de digoxina administrada em dose intravenosa única na ausência e presença de verapamil (46).

	Amostra sanguínea	
	Ao 1º dia (apenas digoxina)	Ao 5º dia (com digoxina e verapamil)
Clearance total (mL/min x Kg)	3,28	2,15
Volume aparente do compartimento central (L/Kg)	0,83	0,64
Volume aparente do compartimento periférico (L/Kg)	7,81	7,25
Tempo de meia vida (h)	0,61	0,49

Tabela 3.9 - Dados farmacocinéticos da excreção renal da digoxina administrada intravenosamente em dose única na ausência e presença de verapamil (46).

	Amostra de urina	
	Ao 1º dia (apenas digoxina)	Ao 5º dia (com digoxina e verapamil)
Clearance renal (mL/ min x Kg)	2,18	1,73
Clearance extrarenal (mL/ min x Kg)	1,09	0,41
Tempo de meia vida (h)	34,0	41,1
Excreção urinária cumulativa projetada (% dose)	69,2	82,1

Pedersen, *et al.* (46) observaram um aumento de 60% da concentração plasmática de digoxina durante o uso concomitante de verapamil, onde a *clearance* renal pareceu ser o principal mecanismo para este aumento.

O talinolol é um bloqueador-beta seletivo não comercializado em Portugal, mas Westphal *et al.* (47) demonstraram que este agente inibe a gp-P a nível intestinal, alterando o perfil farmacocinético da digoxina. Ainda não foi reportada clinicamente nenhuma intoxicação por digoxina devido à interação com o talinolol, mas usaram este fármaco por ser um substrato e inibidor conhecido da gp-P. O ensaio clínico realizado foi um estudo controlado, aleatório, aberto, com cinco períodos intervalados com uma semana de *washout*. Envolveu 10 voluntários saudáveis: 5 mulheres e 5 homens, com idades compreendidas entre os 23 e 30 anos e com resultados negativos para hepatite B e C, VIH e álcool. Adicionalmente, não estavam medicados (exceto contraceptivos hormonais) e abstiveram-se de quaisquer fármacos durante o estudo. Inclusive, foram sujeitos a uma dieta *standard* e os três fumadores (<10 cigarros/dia) foram interditos de fumar.

Para este estudo, os voluntários foram divididos aleatoriamente em cinco grupos, e todos cumpriram os seguintes tratamentos rotativamente: (i) 30 mg de talinolol, em 250 mL de solução salina IV; (ii) 100 mg de talinolol oral; (iii) 0,5 mg de digoxina oral; (iv) 0,5 mg de digoxina oral e infusão de 30 mg de talinolol; (v) 0,5 mg de digoxina oral e 100 mg de talinolol oral. No início do estudo, os voluntários foram sujeitos a um jejum e tiveram que permanecer em posição supina durante 5 horas. A pressão arterial, batimentos cardíacos, e eletrocardiograma foram registados continuamente.

As amostras de sangue venoso foram recolhidas aos seguintes tempos: 0,5; 0,75; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24 e 36, 48 e 72 horas após o início da administração de digoxina e/ou talinolol e as amostras de urina foram recolhidas por 48 horas. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 3.10.

Tabela 3.10 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina, antes e após coadministração de talinolol (oral ou intravenoso) (47).

	Controlo	Com talinolol oral	Com talinolol IV
AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng x h/mL)	23,0 ± 3,3	27,1 ± 3,7	24,1 ± 5,6
AUC ₍₀₋₆₎ (ng x h/mL)	5,85 ± 1,49	7,22 ± 1,29	5,64 ± 1,06
C _{max} (ng/mL)	1,93 ± 0,69	2,79 ± 0,62	2,12 ± 0,61
T _{1/2} (h)	66,4 ± 18,6	59,2 ± 19,3	65,0 ± 28,9
Cl/F (mL/min)	214 ± 59	198 ± 59	226 ± 98
Cl Renal	125 ± 39	130 ± 25	156 ± 108
Cl não renal	89 ± 66	68 ± 60	71 ± 126
T _{max} (h)	1,20 ± 0,56	1,0 ± 0,42	1,10 ± 0,76
AUC = Área sob a curva; C _{max} = Concentração máxima; T _{max} = Tempo ao qual se atinge C _{max} ; T _{1/2} = Tempo de meia vida; Cl = Clearance			

A coadministração de talinolol e digoxina oral aumentou substancialmente a biodisponibilidade da digoxina, o que não se verificou quando se coadministrou o talinolol IV.

É assumido pelos autores que o principal motivo de interação entre estes fármacos é a competição pela gp-P intestinal, onde o talinolol inibe a glicoproteína, resultando no aumento de biodisponibilidade da digoxina plasmática. Foi inesperado pelos autores a fraca interação entre os dois fármacos quando estes foram administrados por diferentes vias, i.e., a administração de talinolol IV não alterou significativamente as concentrações de digoxina oral. A fraca interação pode ser explicada pelo facto de terem sido administradas doses extremamente diferentes de talinolol, ou pela possibilidade do talinolol ser excretado por outro transportador ABC que não a gp-P.

Boyd *et al* (48) realizaram dois ensaios clínicos de *design* idêntico: (i) dose de 10 mg de atorvastatina; (ii) dose de 80 mg de atorvastatina. As características dos voluntários encontram-se descritas na Figura 3.7.

<ul style="list-style-type: none"> • 12 Voluntários saudáveis • Idades compreendidas entre os 18 e 55 anos • Peso mínimo de 45 Kg • Valor de clearance renal de creatinina de 60 mL/min • 10 (dos 12) voluntários completaram o estudo com 10 mg de atorvastatina. <ul style="list-style-type: none"> • 1 Voluntário desistiu ao 19º dia devido a eventos adversos não relacionados com o fármaco (mas incluído para análise farmacocinética) • 1 Voluntário desistiu ao 10º dia devido a bradicardia (não incluído nos dados farmacocinéticos) • Os 11 voluntários aptos para análise farmacocinética de 10 mg de atorvastatina: <ul style="list-style-type: none"> • 6 Homens, 5 Mulheres • Idade média de 47 anos (32-53 anos) • Peso médio de 87,1 Kg (56,7 - 111,1 kg) • Altura média 179 cm (161 - 187 cm) • 11 (dos 12) voluntários completaram o estudo para 80 mg de atorvastatina <ul style="list-style-type: none"> • Um dos voluntários desistiu por razões pessoais ao 7º dia • 11 Voluntários incluídos na avaliação farmacocinética de 80 mg de atorvastatina: <ul style="list-style-type: none"> • 11 Homens • Idade média de 35 anos (27 - 53 anos) • Peso médio de 83,2 Kg (73,8 - 110 Kg) • Altura média de 179 cm (166-190 cm)

Figura 3.7 - Características dos voluntários do ensaio clínico (48)

Cada um dos estudos foi aberto, de múltipla dose. Cada voluntário recebeu um comprimido de 0,25 mg de digoxina de manhã, diariamente, durante 20 dias. Entre o 1º e 10º dia a digoxina foi administrada sozinha, e durante os 11º e 20º dias foi administrado simultaneamente com 10 mg ou 80 mg de atorvastatina. Os comprimidos foram administrados com água pelo menos 1 hora antes ou após refeições, exceto nos dias 10 e 20, onde os voluntários jejuaram durante 8 horas antes e 4 horas depois de tomarem os comprimidos. As amostras de sangue (5 mL) para determinação da concentração plasmática de digoxina foram obtidas imediatamente antes e 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 16; e 24 horas após a administração de digoxina no 10º dia (apenas digoxina) e no 20º dia (digoxina e atorvastatina). Além disso, foram recolhidas amostras de urina nas 24 horas após administração de digoxina nos 10º e 20º dias. Nos voluntários com o tratamento de 80 mg de atorvastatina foram recolhidas amostras para determinação da concentração de atorvastatina no 1º dia e imediatamente antes da administração da dose de atorvastatina nos dias 13, 17 e 20.

Os dados farmacocinéticos encontram-se detalhados na Tabela 3.11.

Tabela 3.11 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina no *steady-state* sem e com coadministração de atorvastatina (48).

	Parâmetro	Apenas Digoxina	Digoxina e Atorvastatina	Diferença
Atorvastatina 10 mg (n=11)	C _{max} (ng/mL)	1,52	1,67	9,9
	T _{max} (h)	1,23	1,08	-12,2
	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng*h/mL)	16,6	17,2	3,6
	C _{min} (ng/mL)	0,54	0,54	0,0
	Ae ₍₀₋₂₄₎ (µg)	125	133	6,4
	Cl renal (mL/min)	129	128	-0,8
Atorvastatina 80 mg (n=11)	C _{max} (ng/mL)	1,30	1,56	20,0
	T _{max} (h)	1,36	1,18	-13,2
	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng*h/mL)	14,9	17,1	14,8
	C _{min} (ng/mL)	0,45	0,55	22,0
	Ae ₍₀₋₂₄₎ (µg)	144	152	5,56
	Cl renal (mL/min)	160	149	-6,88
AUC = Área sob a curva; C _{max} = Concentração máxima; C _{min} = Concentração mínima; T _{max} = Tempo ao qual se atinge C _{max} ; Cl = Clearance; Ae = Quantidade cumulativa excretada na urina.				

A administração de 10 mg de atorvastatina não alterou a farmacocinética da digoxina, enquanto a administração de 80 mg de atorvastatina resultou num aumento de 20% nas concentrações de digoxina em *steady-state*, aparentemente devido a um aumento na absorção de digoxina. A inibição da secreção da digoxina mediada pela gp-P pode ser uma explicação para estas observações.

O ticagrelor é um fármaco usado na prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com síndrome coronário agudo. Estudos *in vitro* mostraram ser substrato e ter atividade inibitória na gp-P, e Teng e Butler (49) realizaram um estudo clínico para avaliar a farmacocinética, a segurança e a tolerabilidade da coadministração deste fármaco com a

digoxina. Tratou-se de um estudo foi aleatorizado, com dupla ocultação, cruzado, que decorreu em dois períodos, onde foram administrados 400 mg de ticagrelor (ou placebo) durante 16 dias, 0,25 mg de digoxina duas vezes por dia no 6º dia, e 0,25 mg de digoxina entre o sétimo e décimo quarto dia (Figura 3.9). As características dos voluntários encontram-se resumidas na Figura 3.8.

- 20 Voluntários: 10 homens e 10 mulheres;
- Idades compreendidas entre os 22 e 59 anos (idade média de 44 anos)
- Índice de massa corporal entre 21,8 e 29,5 Kg/m² (média de 25,9)
- Mulheres na pós-menopausa ou cirurgicamente estéreis
- 3 Caucasianos, 1 negro e 16 outros (principalmente hispânicos)
- 16 Voluntários realizaram o estudo completo; 2 não compareceram na visita de follow-up; 1 desistiu; e 1 descontinuou ao 9º dia devido a prurido persistente.

Figura 3.8 - Características gerais dos voluntários (49).

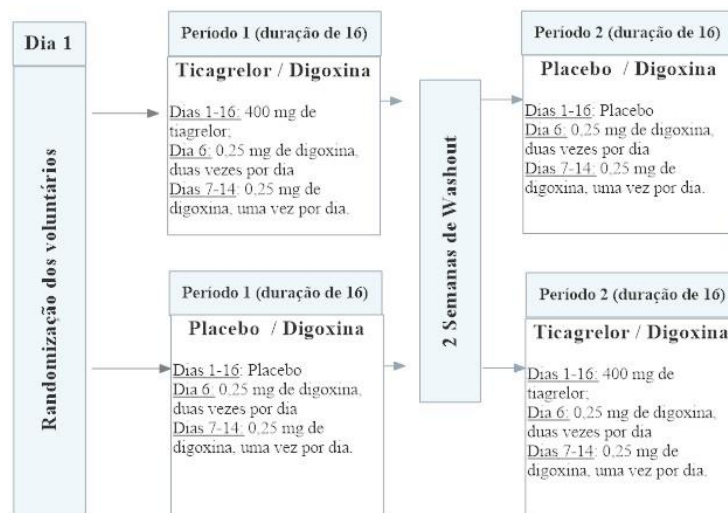


Figura 3.9 - Esquema do estudo para avaliar interação entre os fármacos ticagrelor e digoxina (49).

Foram recolhidas amostras de sangue e urina para avaliar os parâmetros farmacocinéticos da digoxina e do ticagrelor. Os dados farmacocinéticos da digoxina encontram-se resumidos na Tabela 3.12.

Tabela 3.12 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina na presença e na ausência de ticagrelor (49).

Parâmetros farmacocinéticos ^a	Ticagrelor + digoxina (n=18)	Placebo + digoxina (n=18)	razão das médias geométricas (90 % Cl) ^b
AUC (ng x h/mL)	21 (37)	17 (37)	1,28 (1,12 - 1,46)
C _{max} (ng/mL)	3,0 (30)	1,8 (30)	1,75 (1,52 - 2,01)
C _{min} (ng/mL)	0,7 (40)	0,5 (39)	1,31 (1,13 - 1,52)
T _{max} (h)	1,2 (0,6 - 2,2)	1,2 (0,7-3,2)	NA
T _{1/2} (h)	52 (33-103)	42 (27-71)	NA
Ae (µg)	112,5 (42,3)	91,0 (49,7)	NA
Cl renal (L/h)	5,4(37)	5,4 (47)	NA

Ae = Quantidade cumulativa excretada na urina durante o intervalo da dose; AUC = Área sob a curva; C_{max} = Concentração plasmática máxima; C_{min} = Concentração plasmática mínima; T_{max} = Tempo ao qual se atinge C_{max}; T_{1/2} = Tempo de mais vida; Cl = clearance; NA = Não aplicável.

^a Valores de média geométrica (% de coeficiente de variação) para AUC, C_{max}, C_{min}; valores da média aritmética (intervalo) para T_{max} e T_{1/2}.

^b Razão média = (ticagrelor + digoxina) / (placebo + digoxina).

Neste estudo verificou-se uma interação farmacocinética entre 400 mg de ticagrelor e 0,25 mg de digoxina. No *steady-state* a coadministração destes fármacos resultou num aumento de 75% na concentração plasmática máxima, 31% na concentração plasmática mínima e 28% no AUC da digoxina, em comparação com a coadministração de digoxina e placebo. Por outro lado, não se verificaram alterações significativas nos valores farmacocinéticos do ticagrelor.

Rameis *et al.* (50) estudaram a possível interação farmacológica entre o diltiazem e a digoxina num estudo aberto, aleatorizado e cruzado. As características gerais dos voluntários que participaram neste estudo encontram-se sintetizadas na Figura 3.10.

<ul style="list-style-type: none"> • 24 Voluntários, homens • Saudáveis • Idade média de 24,5 ± 2,6 anos • Peso de 71,1 ± 9,5 Kg • Altura média de 179,1 ± 8,5 cm • Absteram-se de bebidas alcoólicas durante o estudo
--

Figura 3.10 - Características gerais dos voluntários do estudo (50).

Os 24 voluntários foram divididos, aleatoriamente, em quatro grupos, os quais receberam diferentes tratamentos. No primeiro grupo os voluntários receberam uma injeção IV inicial de 1 mg de digoxina, seguida de 0,2 mg de β-acetildigoxina oral duas vezes por dia, durante duas semanas. Após este período a β-acetildigoxina foi descontinuada, determinando-se a concentração de digoxina plasmática durante os cinco dias seguintes. Ao 6º dia foi-lhes administrado 1 mg de digoxina por via IV, seguido de 0,2 mg de β-acetildigoxina oral duas vezes por dia e 90 mg de diltiazem, duas vezes por dia. Ao fim de duas semanas (14 dias) o tratamento

com β -acetildigoxina foi interrompido, e a concentração de digoxina foi determinada durante os cinco dias seguintes, período durante o qual o tratamento com diltiazem se manteve.

O segundo grupo recebeu o mesmo tratamento que o primeiro mas pela ordem inversa de tratamento, i.e., primeiro foi-lhes coadministrado a β -acetildigoxina e o diltiazem durante duas semanas, seguido por um período de quatro dias em que se manteve apenas o diltiazem e se determinou a concentração plasmática de digoxina. Posteriormente foi-lhes administrado a β -acetildigoxina durante duas semanas, e após interrupção do tratamento determinou-se a concentração de digoxina plasmática nos cinco dias seguintes.

Ao terceiro grupo foi-lhes administrado 90 mg de diltiazem oral duas vezes por dia, durante sete dias. Após este período o fármaco foi descontinuado durante dois dias, período no qual se determinou a concentração plasmática de diltiazem. Ao 9º dia, os voluntários receberam uma dose de 1 mg de digoxina IV, seguida de 0,2 mg de β -acetildigoxina oral e 90 mg de diltiazem oral, ambos duas vezes por dia, durante dezanove dias. A concentração de diltiazem foi determinada após a interrupção do tratamento.

Os voluntários do quarto grupo receberam o mesmo tratamento do terceiro grupo, mas na ordem inversa, i.e., primeiro foi-lhes coadministrado a β -acetildigoxina e o diltiazem, e depois apenas administrado o diltiazem.

Os valores farmacocinéticos para a digoxina encontram-se na Tabela 3.13.

Tabela 3.13 - Farmacocinética da digoxina sozinha (Dg) e com diltiazem (Dg+Dt) (50).

Nr. Voluntário	AUC		T $\frac{1}{2}$ (h)		Volume distribuição		Clearance renal	
	Dg	Dg+Dt	Dg	Dg+Dt	Dg	Dg+Dt	Dg	Dg+Dt
3	31,79	60,40	25,30	60,27	296,41	610,23	94,84	77,48
12	51,28	84,44	40,07	47,48	453,36	377,34	57,78	54,00
18	22,78	44,50	24,58	47,59	381,30	320,78	94,84	113,00
21	70,59	68,27	52,12	37,88	576,14	340,46	91,64	64,00
14	49,64	57,72	45,60	45,60	522,16	466,58	88,12	35,20
8	30,42	41,66	29,88	31,36	393,65	367,87	129,52	32,64
2	38,15	50,63	33,81	39,84	451,67	304,07	85,12	80,03
6	38,52	37,94	30,14	37,88	268,36	232,28	74,74	87,26
13	21,96	33,94	35,55	43,05	727,42	530,87	199,32	184,66
19	47,68	74,40	50,97	59,75	778,10	552,62	110,32	127,30
24	30,59	41,12	21,00	24,93	273,00	247,23	108,00	104,62
11	60,08	100,41	51,34	61,89	414,98	491,95	90,37	64,50
Médias	41,12	57,95	36,70	44,46	461,27	411,27	102,05	85,47
Desvio padrão	15,01	20,56	11,16	11,53	165,50	115,00	35,49	42,71
% Alteração	+40,92%		21,10 %		+10,84		-16,25%	

Foi observada uma interação farmacológica relevante entre a digoxina e o diltiazem, porém com relevância limitada na prática clínica, pois apenas os doentes com concentrações plasmáticas acima das concentrações terapêuticas (1,5 a 2,5 ng/mL) podem desenvolver sintomas de toxicidade por digoxina. Apesar de através deste estudo se verificar um aumento na concentração de digoxina quando coadministrada com o diltiazem, não é possível fazer

recomendações gerais sobre potenciais alterações nas dosagens quando se coadministram estes fármacos.

Fármacos anti-infecciosos

Greiner *et al.* (51) estudaram a coadministração de digoxina e rifampicina em 8 homens voluntários saudáveis, com idade média de 29 ± 5 anos e com peso médio de 84 ± 9 kg. Durante o estudo os voluntários não estavam medicados com outros fármacos, nem ingeriram cafeína e álcool.

O estudo foi realizado em duas etapas com duração de vinte e quatro dias cada, intercaladas por 2 semanas de *washout*.

No 1º dia, depois de uma noite de jejum, todos os voluntários foram sujeitos a uma esofagogastroduodenoscopia (EGD) sem sedação, onde foi recolhida uma biopsia da mucosa do intestino delgado (2º porção do duodeno).

No 2º dia, os voluntários foram separados em dois grupos: a quatro voluntários foram tratados com 1 mg de digoxina por via oral, e aos restantes voluntários 1 mg de digoxina por via IV. Recolheram-se as amostras de sangue às 0,17; 0,33; 0,5; 0,58; 0,67; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 3; 5; 7; 9; 12; 24; 48; 72; 96; 120 e 144 horas. As amostras de urina foram recolhidas durante os sete dias posteriores à administração dos fármacos.

Entre o 8º e o 23º dia, todos os voluntários foram medicados com 600 mg de rifampicina diariamente. No 17º dia os voluntários foram submetidos a uma nova EGD. No 18º dia os voluntários receberam um tratamento com digoxina igual ao do 2º dia, e as amostras foram recolhidas da mesma forma.

Após duas semanas de *washout* o procedimento foi repetido, apenas alterando a via de administração da digoxina, i.e., o grupo que recebeu o tratamento por via oral na primeira vez passou a ser medicado por via IV, e vice-versa. Os dados farmacocinéticos da digoxina encontram-se na Tabela 3.14.

Tabela 3.14 - Parâmetros farmacocinéticos após administração de 1 mg de digoxina oral ou intravenoso antes e durante a coadministração de rifampicina (600mg) (51).

	Digoxina 1 mg Oral		Digoxina 1 mg IV	
	Controlo	Com rifampicina	Controlo	Com rifampicina
AUC ₍₀₋₃₎ (ng/h/mL)	8,8 ± 2,9	5,0 ± 1,1	22,1 ± 1,7	20,0 ± 2,2
AUC ₍₀₋₁₄₄₎ (ng/h/mL)	54,8 ± 11,6	38,2 ± 12,4	87,3 ± 8,3	74,5 ± 10,5
F (%)	63 ± 11	44 ± 14	NA	NA
T _{max} (min)	42 ± 12	52 ± 18	NA	NA
C _{max} (ng/mL)	5,4 ± 1,9	2,6 ± 0,7	24,7 ± 5,2	20,9 ± 1,8
Cl renal	159 ± 30	159 ± 38	151 ± 25	147 ± 18
Cl não renal	NA	NA	17 ± 17	54 ± 29
T _{1/2} (h)	56 ± 13	54 ± 13	58 ± 12	53 ± 11

AUC = Área sob a curva; C_{max} = Concentração máxima; T_{max} = Tempo ao qual se atinge C_{max}; Cl = Clearance; F = Biodisponibilidade; NA - Não aplicável

Após a administração de rifampicina a AUC de digoxina oral diminuiu significativamente, a concentração plasmática máxima de digoxina oral reduziu 58% ($P<0,01$), o valor de T_{max} aumentou de 42 para 52 minutos ($P<0,05$) e a biodisponibilidade da digoxina diminuiu 30,1% ($P<0,01$).

Uma alteração pequena, mas significativa, foi registada para a diminuição da AUC da digoxina após administração IV, com a clearance sistémica da digoxina a aumentar 21% ($P<0,05$). A clearance renal de creatinina e digoxina não foram alteradas com a administração de rifampicina. Os valores da excreção urinária cumulativa de digoxina oral e IV diminuíram 31% e 17%, respetivamente, com a coadministração do antibiótico, contudo não foram verificadas alterações significativas no tempo de meia vida.

A rifampicina é um indutor da gp-P e após nove dias de tratamento com este fármaco verificou-se um aumento na quantidade de gp-P, como se pode observar na Figura 3.11.



Figura 3.11 - (a) Biopsia duodenal (ponta de vilus, x40) imunomarcada para glicoproteína-P antes da administração de rifampicina. (b) biopsia duodenal (ponta de vilus, x40) imunomarcada para glicoproteína-P após 9 dias da administração de rifampicina (600 mg) obtida do mesmo indivíduo (51).

Em 2002, Tsutsumi *et al.* (52) avaliaram os efeitos da claritromicina e eritromicina na farmacocinética da digoxina administrada IV. Neste estudo foram incluídos 9 homens saudáveis (idades $27,9 \pm 5,9$ anos), não fumadores e não medicados. As avaliações clínicas confirmaram que as funções renais e hepáticas se encontravam normais. A administração de fármacos foi realizada de acordo com o *design* do quadrado latino, onde os voluntários foram selecionados aleatoriamente para os seguintes tratamentos: (i) só digoxina; (ii) digoxina e eritromicina; (iii) digoxina e claritromicina.

Em 500 mL de solução de glicose a 5% foi diluído 1,0 mg de digoxina, e após um pequeno-almoço leve foram administrados aos voluntários 250 mL desta solução por via intravenosa durante 1 hora (total de digoxina de 0,5 mg). Nos sujeitos cujo tratamento incluía eritromicina ou claritromicina, a administração destes fármacos era iniciada no dia anterior à administração de digoxina, e mantinha-se nos quatro dias seguintes. No caso da eritromicina a posologia era de 200 mg quatro vezes por dia, e no caso da claritromicina a posologia consistia em 200 mg duas vezes por dia.

As colheitas das amostras de sangue venoso foram realizadas antes da infusão e 20 e 40 minutos e 1, 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72; e 96 horas. As amostras de urina foram

recolhidas durante os intervalos de tempo de 0 a 12; 12 a 24; 24 a 48; 48 a 72; e 72 a 96 horas após infusão. Os dados farmacocinéticos da digoxina encontram-se na Tabela 3.15.

Tabela 3.15 - Efeito da eritromicina e claritromicina na farmacocinética da digoxina e clearance de creatinina (52).

	Digoxina	Digoxina com Eritromicina	Digoxina com Claritromicina
C_{max} (ng/mL)	9,1 ± 1,0	9,0 ± 1,2	9,0 ± 1,2
AUC _(0-∞) (ng/h/mL)	60,0 ± 5,3	57,3 ± 13,5	58,8 ± 12,0
$T_{1/2}$ (h)	56,1 ± 8,5	50,0 ± 8,1	50,7 ± 8,4
Vd _{area} (L)	684,0 ± 148,1	642,5 ± 82,0	631,8 ± 89,0
Vl (mL/min)	140,0 ± 13,1	152,7 ± 35,4	147,7 ± 33,4
Cl renal (mL/min)	98,4 ± 41,3	137,3 ± 45,0	133,6 ± 34,5
CUE ₀₋₉₆ (% da dose)	47,8 ± 12,7	64,9 ± 13,4	65,8 ± 12,1
Cl não renal (mL/min)	94,8 ± 17,5	89,6 ± 13,2	94,2 ± 19,8
AUC = Área sob a curva; C_{max} = Concentração máxima; T_{max} = Tempo ao qual se atinge C_{max} ; Cl = clearance; $T_{1/2}$ = tempo de meia vida; Vd _{area} = volume de distribuição; CUE = excreção urinária até 96 horas. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão			

Nem a eritromicina nem claritromicina provocaram mudanças significativas na AUC, *Clearance*, volume de distribuição e tempo de meia vida da digoxina. No entanto, houve um aumento significativo na excreção urinária de digoxina quando a eritromicina ou a claritromicina foram coadministradas.

Na presença dos macrólidos a excreção renal (CUE₀₋₉₆) aumentou aproximadamente 1,4 vezes mais, comparativamente controlo. Este aumento no parâmetro CUE₀₋₉₆ provocou um aumento significativo na *clearance* renal (valores 1,40 e 1,36, vezes superiores para a eritromicina e a claritromicina, respetivamente). No entanto, estes parâmetros não diferiram significativamente entre a eritromicina e a claritromicina. A *clearance* da creatinina permaneceu inalterada durante estas condições.

Zapater *et al* (53) realizaram um estudo prospetivo e observacional de todos os doentes admitidos entre 1 de dezembro de 1999 e 31 de março de 2000, no serviço de Medicina Interna do Hospital Geral Universitário de Alicante. Os critérios de inclusão dos doentes no estudo consistiam em: (i) idade superior a 65 anos tratados com cápsulas de digoxina, com dose fixa, nas duas semanas anteriores ao internamento; (ii) medicados com claritromicina oral após admissão hospitalar; (iii) consentimento informado para obter amostras de sangue para monitorização de digoxina. As características dos doentes encontram-se sintetizadas na Tabela 3.16 e os dados farmacocinéticos da digoxina encontram-se nas Tabela 3.17 e Tabela 3.18.

Tabela 3.16 - Características dos doentes que participaram no estudo, farmacoterapia regular antes da admissão hospitalar e fármacos adicionados após hospitalização (53).

Doente	Sexo	Idade	Fármacos do doente	Novos fármacos adicionados na hospitalização
1	M	90	Nenhum	Furosemida, espironolactona, captopril, amoxicilina- ácido clavulânico
2	F	79	Ácido acetilsalicílico	Captopril, ranitidina, cefuroxima
3	F	75	Acenocumarol, furosemida, potássio	Cefotaxima
4	F	76	Acenocumarol, furosemida, espironolactona	Enalapril, prednisolona, levofloxacina
5	F	73	Acenocumarol, carvedilol, carbimazole, amilorida, hidroclorotiazida, cerivastatina, glimepirida	Nenhum
6	M	76	Acenocumarol, furosemida, trinitrato de gliceril (transdérmico)	Espironolactona, amiodarona
7	F	69	Furosemida, espironolactona, ranitidina	Verapamil

Tabela 3.17 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina antes da administração de claritromicina (53).

Doente	T (dias)	T depois dose (h)	Concentração observada antes do tratamento com claritromicina (ng/mL)	V (L/Kg)	Cl (ng/min/Kg)	K (1/h)	T _{1/2} (h)
1	1	24	1,60	4,14	0,60	0,0108	64,0
2	1	6	1,39				
	1	23,5	1,05	4,09	0,80	0,0154	45,0
3	1	6	1,93				
	1	23,5	1,58	4,08	0,60	0,0111	62,3
4	1	7,75	1,92				
	1	24	1,27	3,93	0,54	0,0092	75,0
5	1	24	1,24	4,09	0,79	0,0145	47,8
6	1	5,5	1,70				
	1	24	1,20	3,96	0,59	0,0108	64,2
7	1	5,5	1,56				
	1	24	1,27	4,06	0,62	0,0114	60,7
Média (dp)				4,05 (0,08)	0,65 (0,10)	0,0119 (0,0028)	59,8 (10,3)

T = Tempo de tratamento de coadministração de digoxina e claritromicina; T depois da dose = tempo após a administração de digoxina, na qual a amostra foi obtida; V = Volume de distribuição; Cl = Clearance sistémica; K = Constante de eliminação; T_{1/2} = tempo de meia vida.

Tabela 3.18 - Parâmetros farmacocinéticos da digoxina, após a administração de claritromicina (53).

Doente	T (dias)	T depois da dose (h)	Concentração observada após tratamento com claritromicina (ng/mL)	Vd (L/Kg)	Cl (mL/min/Kg)	K (1/h)	T _{1/2} (h)
1	4	22	2,34	4,16	0,44	0,0080	86,8
2	7	6	2,38				
	7	24	2,30	2,21	0,44	0,0074	93,3
3	7	7	2,61				
	7	23,5	2,40	4,12	0,48	0,0086	80,6
4	7	7,23	>4,00				
	8	26	>4,00				
	9	48	2,92				
	10	73	2,42	4,27	0,34	0,0056	124
5	7	7	2,90				
	7	23,5	2,40	4,00	0,35	0,0064	108
6	7	6	2,30				
	7	24	2,66	4,21	0,38	0,0064	108
7	7	7	2,56				
	7	23,5	3,40				
	8	48	3,30	4,34	0,27	0,0043	161
Média				4,19 (0,11)	0,39 (0,07)	0,0067 (0,0015)	108,8 (27,3)

T = Tempo de tratamento de coadministração de digoxina e claritromicina; T depois da dose = Tempo após a administração de digoxina, na qual a amostra foi obtida; V = Volume de distribuição; Cl = Clearance sistêmica; K = Constante de eliminação; T_{1/2} = tempo de meia vida.

Neste estudo verificou-se que o uso concomitante de digoxina e claritromicina induziu um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de digoxina nos doentes. Apenas um doente com insuficiência renal (doente 4) teve sinais eletrocardiográficos de intoxicação por digoxina, simultaneamente com concentrações elevadas deste fármaco fora do intervalo de detecção. Contudo, todos os doentes tiveram concentrações de digoxina abaixo de 2 ng/mL, 24 horas após a dose.

Eberl *et al.* (54) apresentaram um trabalho cujo objetivo era determinar a potência dos macrólidos como inibidores da gp-P *in vitro*, bem como analisar se nos doentes hospitalizados a coadministração de inibidores de gp-P originava concentrações mais elevadas de digoxina e digitoxina.

Para determinar o efeito dos macrólidos no transporte de digoxina mediado pela gp-P foram utilizadas células Caco-2.

Na análise da farmacoepidemiologia foi realizado um estudo de coorte no departamento de Medicina Interna do Hospital Universitário de Erlangen-Nuremberg e no departamento de Medicina Geriátrica do Hospital Universitário de Regensburg (Alemanha). Os critérios de inclusão eram: (i) monitorização farmacoterapêutica de rotina (através de concentrações) de glicosídeos cardíacos; (ii) terem sido atingidas as concentrações de *steady-state*. Os doentes

que cumprissem estes critérios e que tivessem sido tratados com um macrólido/telitromicina ou um inibidor da gp-P eram incluídos no grupo de estudo; se não tivessem sido tratados com nenhum inibidor da gp-P eram incluídos no grupo de controlo. Os dados dos doentes que participaram no estudo encontram-se na Tabela 3.19 e na Tabela 3.20.

Tabela 3.19 - Características dos doentes (54).

Parâmetros ^a		Digitoxina	Digoxina
Nº. doentes		77	80
Sexo	Masculino (n)	49	31
	Feminino (n)	28	49
Idade (anos)		75 ± 9,7	77 ± 10,0
Peso (Kg)		68,2 ± 14,1	70,2 ± 17,1
Clearance Creatinina (mL/min)		51,8 ± 30,1	62,2 ± 24,5 ^b
AST (U/L)		34,7 ± 40,5	39,0 ± 46,2
ALT (U/L)		32,9 ± 46,2	43,3 ± 34,7
Bilirrubina sérica (mg/dL)		0,76 ± 0,5	0,82 ± 0,83
Dose diária do glicosídeo cardíaco		0,099 ± 0,033	0,206±0,085
Doentes com concentrações acima do intervalo terapêutico do glicosídeo cardíaco [n (%)] ^c		12 (16)	16 (20)
Doentes tratados com inibidor da glicoproteína-P [n(%)]		38 (49)	31 (39)
Valores expressos como média ± desvio padrão, exceto dito o contrário; Diferença de grupo significativa, Digitoxina sérica > 25 ng/mL; digoxina sérica > 1,5 ng/mL			

Tabela 3.20 - Número de inibidores da glicoproteína-P coadministrados com a digitoxina ou a digoxina (54).

Inibidor da gp-P	Doentes a receber digitoxina e inibidor gp-P (n) ^a	Doentes a receber digoxina e inibidor gp-P (n) ^a
Amiodarona	2	3
Atorvastatina	1	5
Carvedilol	5	8
Ciclosporina	1	0
Flupentixol	1	0
Macrólidos (claritromicina, Eritromicina)	4	8
Propafenona	0	1
Espironolactona	15	11
Verapamil	19	10
Total	48	46

^a Qualquer doente que recebeu dois inibidores da gp-P está listado duas vezes na tabela

Neste estudo farmacoepidemiológico concluí-se que existia um aumento das concentrações séricas de digoxina, mas não de digitoxina, comparando com o grupo controlo. Este resultado não era o esperado pelo grupo de investigação, mas ofereceram uma possível justificação: enquanto a digitoxina tem uma biodisponibilidade oral quase total (90%) em humanos, a menor biodisponibilidade oral da digoxina em humanos (60-80%) pode originar um aumento mais pronunciado da concentração sérica caso sejam coadministrados inibidores da gp-P (54).

Compostos de origem vegetal

As interações entre plantas e a digoxina também são conhecidas e documentadas, como por exemplo com a goldenseal (*Hydrastis canadensis*) ou a kava kava (*Piper methysticum*). A goldenseal é uma planta usada no tratamento de distúrbios gastrointestinais, perturbações urinárias, hemorragias, inflamação e infeções. A kava kava é utilizada para promover efeitos psicotrópicos, hipnóticos e ansiolíticos para o alívio do *stress*, da ansiedade e da insónia (55). Para avaliar os efeitos destas plantas na farmacocinética da digoxina, Gurley *et al.* (55) realizaram um estudo envolvendo 20 voluntários saudáveis, cujas características estão descritas na Figura 3.12.

<ul style="list-style-type: none">• 10 Mulheres, 10 homens• Idade média \pm desvio padrão = 27,3 \pm 5,7 anos• Peso médio \pm desvio padrão = 77,3 \pm 17,7 kg• Não fumadores• Dieta normal• Não tomavam suplementos botânicos• Não tomavam MSRSM nem MNSRM (inclui contraceptivos orais).• Durante o estudo não ingeriram sumos de fruta, cafeína, álcool, vegetais crucíferos, e carne grelhada.
MNSRM = medicamento não sujeito a receita médica; MSRSM = medicamento sujeito a receita médica.

Figura 3.12 - Descrição dos voluntários do estudo "Effect of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and kava kava (*Piper methysticum*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans" (55).

O estudo envolveu a administração de goldenseal, de kava kava, de rifampicina (controlo positivo de indução) e de claritromicina (controlo positivo de inibição) a todos os voluntários, que cumpriram os tratamentos aleatoriamente em quatro ocasiões diferentes, intercalados com um período de trinta dias.

Aos voluntários foram administrados, numa sequência aleatória, 3210 mg de goldenseal três vezes por dia, durante catorze dias; 1227 mg de kava kava três vezes por dia, durante catorze dias; 300 mg de rifampicina duas vezes por dia, durante sete dias; e 500 mg de claritromicina duas vezes por dia, durante sete dias. Entre cada tratamento existiu um período de *washout* de trinta dias. A digoxina era administrada 24 horas antes do início e no último dia de cada tratamento com um suplemento ou controlo, numa posologia de 0,5 mg por via oral. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos da digoxina encontram-se na Tabela 3.21.

Tabela 3.21 - Parâmetros farmacocinéticos antes e depois de administrar outros fármacos/suplementos (55).

Suplemento/ fármaco	AUC (0-3)	AUC (0-24)	Cl / F (L/h)	T ½ (h)	C _{max} (ng/mL)
Pré- claritromicina	4,0 ± 0,9	14,1 ± 2,7	18,8 ± 6,7	32,1 ± 9,4	2,1 ± 0,5
Pós claritromicina	7,3 ± 1,8	22,1 ± 4,5	8,4 ± 2,7	57,5 ± 20,4	4,1 ± 1,1
Pré rifampicina	4,8 ± 1,4	15,0 ± 4,1	19,0 ± 8,4	33,2 ± 12,8	2,5 ± 0,9
Pós rifampicina	3,5 ± 1,1	12,6 ± 3,6	25,3 ± 12,9	27,9 ± 9,2	1,8 ± 0,5
Pré Goldenseal	4,1 ± 1,2	13,8 ± 3,4	22,1 ± 9,4	29,9 ± 12,0	2,1 ± 0,7
Pós Goldenseal	4,5 ± 1,3	14,0 ± 3,5	20,7 ± 8,1	32,4 ± 13,0	2,4 ± 0,8
Pré Kava kava	4,0 ± 1,1	13,2 ± 2,6	22,6 ± 8,9	28,6 ± 8,6	2,2 ± 0,6
Pós Kava kava	4,0 ± 1,2	13,4 ± 3,0	23,8 ± 8,9	28,6 ± 10,5	2,1 ± 0,7

AUC = Área sob a curva; Cl/F = Clearance oral aparente; T_{1/2} = Tempo de meia vida de eliminação; C_{max} = Concentração máxima sérica; valores expressos como média ± desvio padrão.

A rifampicina reduziu os valores dos parâmetros AUC, tempo de meia vida e da concentração plasmática máxima da digoxina. Por outro lado, a claritromicina aumentou os valores destes parâmetros. Com a exceção do efeito do goldenseal na concentração plasmática máxima, as formulações de goldenseal ou kava kava não mostraram ter efeito na farmacocinética da digoxina, quando comparados com os efeitos da rifampicina e da claritromicina, sugerindo que estes não são moduladores potentes da gp-P *in vivo*.

3.5 Discussão

A digoxina (Lanoxin®) é um fármaco com janela terapêutica estreita e deve ser um fármaco monitorizado clinicamente, uma vez que pequenas variações na sua concentração plasmática podem originar casos de ineficácia terapêutica ou de intoxicação.

Segundo o resumo das características do Lanoxin® não existe uma concentração eficaz definida, mas sugere-se que o intervalo ótimo da concentração plasmática de digoxina seja entre 0,5 ng/mL e 1,0 ng/mL. Porém, o estado clínico do doente deve ser tido em consideração (níveis séricos de potássio e função da tiroide), pois apesar de se associar as intoxicações por digoxina a concentrações superiores a 2 ng/mL, podem ocorrer casos de intoxicação com doses inferiores. O oposto também se pode verificar, i.e., o doente não ter sintomas de intoxicação com concentrações séricas de digoxina acima de 2 ng/mL (33). Na literatura também se encontra outras sugestões para o intervalo terapêutico ótimo, em que, por exemplo, as concentrações terapêuticas máximas sem efeitos secundários possam estar entre 1,5 e 2,5 ng/mL (50).

As interações farmacológicas que provocam a intoxicação por digoxina podem originar sintomas gastrointestinais, cardiovasculares e associados ao SNC, como por exemplo náuseas, vômitos, cefaleias, alterações visuais, confusão e anorexia, ou seja, a sintomatologia da intoxicação por digoxina não é específica. Quando estes sintomas se agravam os doentes tendem a dirigir-se ao hospital, onde se poderá detetar a causa da intoxicação. No entanto, como nem todos os doentes reagem da mesma maneira às diferentes concentrações plasmáticas do fármaco, os sintomas podem ser mais ligeiros e, por isso, negligenciados. Por serem sintomas pouco específicos, a intoxicação pode não ser diagnosticada pelos profissionais de saúde. Estas situações foram identificadas nos casos clínicos 1 e 3, referidos em 3.4.1. O terceiro caso não foi em ambulatório, mas a medicação usada pode ser obtida em farmácias comunitárias, pelo que a coadministração de digoxina e paroxetina poderá ocorrer em situações de ambulatório.

No primeiro caso, a doente entrou nas urgências hospitalares após apresentar um quadro de náusea, vômitos, e bradicardia, dias depois de iniciar a terapia de eritromicina 500 mg, três vezes por dia, para o tratamento de uma infeção do trato respiratório superior. A utente admitiu mais tarde que já teria tido a mesma sintomatologia um ano antes deste episódio, também ao coadministrar o mesmo antibiótico e digoxina, mas não se dirigiu ao hospital. Não são apresentadas as razões para não ter pedido assistência médica da primeira vez.

No terceiro caso descrito em 3.4.1, a paroxetina foi iniciada já com a doente internada. Os sintomas mais gerais começaram a aparecer após dois dias (náuseas, vômitos e tonturas), e começou a agravar-se gradualmente (delírios com alucinações visuais, incapacidade de comer e andar), e só se suspeitou de intoxicação por digoxina após uma semana e o tratamento foi interrompido. O desfecho foi trágico, mas a causa não foi diretamente relacionada com a intoxicação. A doente ao ser incapaz de deglutir corretamente desenvolveu uma pneumonia por aspiração, acabando por falecer 45 dias após o seu internamento. O diagnóstico tardio da intoxicação durante o internamento hospitalar pode ser justificado pelo facto de os sintomas

apresentados serem facilmente confundidos como efeitos secundários de inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

Os valores das concentrações plasmáticas de digoxina descobertos nos doentes descritos na secção dos casos clínicos encontra-se resumidos na Tabela 3.22. De modo a evitar intoxicações por este fármaco recomenda-se que a sua concentração plasmática seja inferior a 2 ng/mL, porém as concentrações encontradas nestes casos clínicos são 1,75 a 3,3 vezes superiores.

Tabela 3.22 - Compilação das concentrações de digoxina plasmática das situações de intoxicação descritas nos casos clínicos.

Caso reportado na secção 3.4.1	Fármaco coadministrado com a digoxina	Concentração de digoxina plasmática após internamento hospitalar	Referência
1	Eritromicina	4,7 nmol/L (3,67 ng/mL)	(38)
2	Claritromicina	5,0 ng/mL	(39)
3	Paroxetina	5,2 ng/mL	(40)
4	Claritromicina	4,6 nmol/L (3,59 ng/mL)	(41)
5	Itraconazol	6,6 ng/mL e 4,8 ng/mL	(42)
6	Claritromicina	3,5 ng/mL	(43)

A principal classe farmacológica encontrada nos casos clínicos foi a anti-infecciosa (cinco dos seis casos). Estes fármacos têm, por norma, uma duração de tratamento curta (inferior a um mês), e por não terem a mesma indicação terapêutica que a digoxina podem ser prescritos por médico de especialidades diferentes. Esta possível situação pode justificar a prescrição de fármacos com interações farmacológicas conhecidas, principalmente se o prescriptor não tiver acesso a toda a informação farmacoterapêutica do doente.

No que diz respeito aos ensaios clínicos, foi possível correlacionar a administração de inibidores e indutores da gp-P com alterações farmacocinéticas. A Tabela 3.23 resume as principais conclusões dos ensaios clínicos descritos em 3.3.2.

Alguns ensaios clínicos têm resultados divergentes, nomeadamente em relação à claritromicina e eritromicina. Em Tsutsumi (43), não se registaram alterações na farmacocinética de digoxina, enquanto Gurley (55), Zapater (53) e Eberl (54) verificaram alterações significativas, onde se registou um aumento para o dobro da concentração plasmática de digoxina. Esta interação consegue justificar os casos clínicos 1, 2, 4 e 6, onde os doentes foram coadministrados com um macrólido e a digoxina.

No que concerne aos fármacos que atuam no sistema cardiovascular é preciso ter especial atenção, pois por vezes existem situações clínicas em que se justifica a prescrição de vários medicamentos que atuam neste sistema. Contudo, é mais provável identificar com maior facilidade as interações farmacológicas se for o mesmo médico (ou serviço hospitalar) a prescrever. Através dos estudos clínicos, podemos observar a seguinte ordem de potência de

interação farmacológica entre fármacos que atuam no sistema cardiovascular e a digoxina (do menos para o mais potente): (i) atorvastatina; (ii) propafenona; (iii) nifedipina; (iv) verapamil; (v) ticagrelor (vi) quinidina.

Tabela 3.23 - Resumo das conclusões dos estudos clínicos analisados.

Autor	Fármaco administrado com digoxina	Principais conclusões em relação às alterações farmacocinéticas da digoxina
Englund (44)	Vários	Verificou-se um aumento na concentração de digoxina em doentes que coadministravam um ou vários inibidores da gp-P. Quanto maior o número de inibidores administrados em simultâneo, maior a concentração de digoxina plasmática.
Belz (45)	Verapamil	Verificou-se um aumento de 70% na concentração plasmática de digoxina.
	Nifedipina	Verificou-se um aumento de 45% na concentração plasmática de digoxina.
	Propafenona	Verificou-se um aumento de 37% na concentração plasmática de digoxina.
	Quinidina	Verificou-se um aumento de 118% na concentração plasmática de digoxina.
Pedersen (46)	Verapamil	Verificou-se um aumento de 60% na concentração plasmática de digoxina.
Westphal (47)	Talinolol	Verificou-se um aumento de 1,93 ng/mL para 2,79 ng/mL de digoxina após administração oral de talinolol. Os autores consideram que não houve aumento significativo quando administrado por via intravenosa. Sugere que a interação ocorra a nível do trato gastrointestinal.
Boyd (48)	Atorvastatina	A administração de 10 mg de atorvastatina não alterou significativamente as concentrações de digoxina, mas a administração de 80 mg de atorvastatina provocou um aumento de 20% da concentração de digoxina.
Teng (49)	Ticagrelor	Este estudo demonstrou existir interação farmacocinética entre 400 mg de ticagrelor e 0,25 mg de digoxina. No <i>steady-state</i> , a coadministração destes fármacos resultou num aumento de 75% na concentração máxima plasmática, 31% na concentração mínima plasmática, e 28% no AUC da digoxina,
Rameis (50)	Diltiazem	Verificou-se um aumento no AUC de digoxina na ordem de 40,92%, quando coadministrada com diltiazem.

Continuação

Autor	Fármaco administrado com digoxina	Principais conclusões em relação às alterações farmacocinéticas da digoxina
Greiner (51)	Rifampicina (indutor)	Registou-se uma diminuição no AUC de digoxina, diminuindo a concentração plasmática 58%, a biodisponibilidade 21%
Tsutsumi (52)	Claritromicina	Não se verificaram mudanças significativas na AUC, clearance, e tempo de meia vida da digoxina. O CUE aumentou.
	Eritromicina	
Zapater (53)	Claritromicina	Aumento das concentrações plasmáticas de digoxina na presença de claritromicina.
Eberl (54)	Macrólidos	Verificou-se, na presença de macrólidos, um aumento da concentração digoxina plasmática, mas não de digitoxina.
Gurley (55)	Claritromicina	Aumento da concentração plasmática de digoxina de 2,1 ng/mL para 4,1 ng/mL
	Rifampicina	Diminuição da concentração plasmática de digoxina de 2,5 ng/mL para 1,8 ng/mL. Não mostrou afetar a farmacocinética da digoxina.
	Goldenseal	Aumento da concentração plasmática de digoxina de 2,1 ng/mL para 2,4 ng/mL. Não mostrou afetar a farmacocinética da digoxina.
	Kava kava	Diminuição da concentração plasmática de digoxina de 2,2 ng/mL para 2,1 ng/mL.

No estudo de Englund *et al* (44) conseguiu-se correlacionar o número de inibidores da gp-P e a concentração plasmática de digoxina, onde se verificou que quanto maior o número de inibidores da gp-P coadministrados com a digoxina, maiores eram as concentrações plasmáticas de digoxina. Verificou-se noutro estudo (56) que a taxa de mortalidade dos doentes aumentava com níveis de digoxina plasmática superiores a 1,5 nmol/L; Englund *et al* determinaram que em doentes cuja farmacoterapia incluía um ou mais inibidores da gp-P a concentração de digoxina encontrava-se acima deste valor. Isto tem importância clínica uma vez que esta situação correspondia a 47% dos doentes. Desta forma, em doentes polimedicados é fundamental o acompanhamento de toda a farmacoterapia de modo a evitar-se a utilização concomitante de vários inibidores da gp-P.

Assim, as interações farmacológicas previsíveis podem ser detetadas no ato da prescrição ou cedência de medicação quando for possível aceder de forma íntegra à informação completa da farmacoterapia do utente. Atualmente (junho de 2014), está a decorrer uma campanha “Portal do Utente”, promovida pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS). Nesta plataforma *online* os utentes do SNS podem registar-se no site, podendo ter acesso: (i) a marcação *online* de

consultas; (ii) ao registo dos seus dados, para futura monitorização; (iii) a pedido de receituário crónico; (iv) a criação do e Boletim Infantil e Juvenil, que lhe permite, mais facilmente, seguir o crescimento dos filhos; (v) ao contacto com o médico de família. Esta plataforma poderá ajudar os profissionais de saúde a evitar interações farmacológicas previsíveis no futuro, pois poderá ser possível ter acesso às informações médicas, seguras, fidedignas e atualizadas, do utente em qualquer lugar.

3.6 Conclusão

As interações entre fármacos ocorrem na prática clínica podendo colocar o doente em perigo de vida, e cabe aos profissionais de saúde detetá-las e, sempre que possível, evitá-las. Existem várias razões para que estas possam ocorrer, desde logo a falta de informação na literatura, múltiplos prescritores, ou insuficiência de dados sobre o doente.

A digoxina é um fármaco com afinidade para a gp-P e ao se coadministrarem fármacos que interajam com este transportador podem verificar-se interações farmacológicas.

Como, por vezes, os sinais e sintomas de intoxicação por digoxina são não específicos, a situação de sobredosagem pode ser negligenciada, quer por parte dos profissionais de saúde, quer por parte dos doentes.

A farmácia comunitária é um local de excelência para o acompanhamento dos utentes, devido ao seu acesso fácil pela comunidade, e o farmacêutico tem um papel fundamental na identificação de interações farmacológicas, não só por ser o último profissional de saúde a contactar o doente, como também pela responsabilidade de verificar a farmacoterapia de cada doente. Para isso, é importante ter acesso a toda a medicação que o doente faz, pois só desta forma é possível conseguir identificar casos de interações.

Como trabalho futuro, poderia ser interessante analisar os internamentos hospitalares devido a intoxicações por digoxina em Portugal. O farmacêutico tem, muitas vezes dificuldade em identificar interações farmacológicas, pois nem sempre tem acesso à medicação total do utente, pelo que seria interessante o desenvolvimento de um sistema informático que permitisse o acesso a esta informação atualizada, em qualquer farmácia do país, mas protegendo a privacidade do utente. O sistema *Sifarma 2000* permite criar uma ficha de utentes, contudo só está disponível nessa farmácia, e é comum os utentes adquirirem a sua medicação em várias farmácias. Atualmente existe o Portal do Utente, uma plataforma *online*, que poderá colmatar essa falha, por permitir o acesso a dados médicos de cada utente em qualquer lugar, desde que o utente o consinta. Porém, é recente e ainda não está disponível de forma generalizada.

3.7 Bibliografia



1. August JT, Murad F, Anders M, Coyle JT, Li AP. Drug-Drug Interactions: Scientific and Regulatory Perspectives: Scientific and Regulatory Perspectives: Academic Press; 1997.
2. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? Toxicology letters. 2005;156(3):319-29.
3. Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry: Wolters Kluwer Health; 2012.
4. Vogel HG, Vogel HG, Maas J, Gebauer A. Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology: Springer; 2010.
5. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 1976;455(1):152-62.
6. Miliotis T, Ali L, Palm JE, Lundqvist AJ, Ahnoff M, Andersson TB, et al. Development of a highly sensitive method using LC-MRM to quantify membrane P-glycoprotein in biological matrices and relationship to transport function. Drug Metabolism and Disposition. 2011.
7. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). The oncologist. 2007;12(8):927-41.
8. Mizuno N, Niwa T, Yotsumoto Y, Sugiyama Y. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. Pharmacological reviews. 2003;55(3):425-61.
9. Hennessy M, Spiers J. A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter. Pharmacological Research. 2007;55(1):1-15.
10. Agarwal S, Hartz AM, Elmquist WF, Bauer B. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in brain cancer: two gatekeepers team up. Current pharmaceutical design. 2011;17(26):2793.
11. AJ Darby R, Callaghan R, M McMahon R. P-glycoprotein inhibition: the past, the present and the future. Current drug metabolism. 2011;12(8):722-31.
12. Fortuna A, Alves G, Falcão A. In vitro and In vivo Relevance of the P-glycoprotein Probe Substrates in Drug Discovery and Development: Focus on Rhodamine 123, Digoxin and Talinolol. Journal of Bioequivalence & Bioavailability. 2011;01(02).
13. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Reviews Cancer. 2002;2(1):48-58.
14. Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. Current pharmaceutical design. 2006;12(3):273-86.
15. Raderer M, Scheithauer W. Clinical trials of agents that reverse multidrug resistance. A literature review. Cancer. 1993;72(12):3553-63.
16. Bezerra DP. A glicoproteína P eo gene MDR1. 2011.
17. Bansal T, Jaggi M, Khar R, Talegaonkar S. Emerging significance of flavonoids as P-glycoprotein inhibitors in cancer chemotherapy. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 2009;12(1):46-78.
18. Varma MV, Ashokraj Y, Dey CS, Panchagnula R. P-glycoprotein inhibitors and their screening: a perspective from bioavailability enhancement. Pharmacological Research. 2003;48(4):347-59.
19. Englund G. Interindividual Variability of Drug Transport Proteins: Focus on Intestinal Pgp (ABCB1) and BCRP (ABCG2). 2005.
20. Panus PC, Jobst EE, Tinsley SL, Trevor AJ, Katzung BG. Farmacologia para Fisioterapeutas: McGraw Hill Brasil; 2012.
21. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, Sakurai Y. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer research. 1981;41(5):1967-72.
22. Modok S, Mellor HR, Callaghan R. Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcome chemoresistance in cancer. Current opinion in pharmacology. 2006;6(4):350-4.
23. Thomas H, Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. Cancer control. 2003;10(2):159-.

24. Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. Inhibition of P-Glycoprotein-Mediated Drug Transport A Unifying Mechanism to Explain the Interaction Between Digoxin and Quinidine. *Circulation*. 1999;99(4):552-7.
25. Martins A. Determinação Fluorimétrica da Rodamina 123 em plasma de rato: Ferramenta para a avaliação in vivo da actividade da glicoproteína-P [Dissertação de Mestrado]: Universidade da Beira Interior; 2010.
26. Giveon SM, Liberman N, Klang S, Kahan E. Are people who use “natural drugs” aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician? *Patient education and counseling*. 2004;53(1):5-11.
27. Linardi RL, Natalini CC. Multi-drug resistance (MDR1) gene and P-glycoprotein influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic of therapeutic drugs. *Ciência Rural*. 2006;36(1):336-41.
28. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1): II. Clinical aspects. *Drug discovery today*. 2007;12(19):838-43.
29. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Advanced drug delivery reviews*. 2003;55(1):53-81.
30. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WAd, Almeida DRd, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93(1):3-70.
31. Infarmed. Estatística do Medicamento [cited 2014 junho 2014]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO.
32. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology: with STUDENT CONSULT Online Access: Elsevier Health Sciences UK; 2011.
33. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento (Lanoxin).
34. Dhillon S, Kostrzewski A. *Clinical Pharmacokinetics*: Pharmaceutical Press; 2006.
35. Craig CR, Stitzel RE. *Modern Pharmacology with Clinical Applications*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
36. Nader AM, Foster DR. Suitability of digoxin as a P-glycoprotein probe: Implications of other transporters on sensitivity and specificity. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;54(1):3-13.
37. PubMed. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
38. Maxwell D, Gilmour-White S, Hall M. Digoxin toxicity due to interaction of digoxin with erythromycin. *BMJ: British Medical Journal*. 1989;298(6673):572.
39. Nordt SP, Williams SR, Manoguerra AS, Clark RF. Clarithromycin induced digoxin toxicity. *Journal of accident & emergency medicine*. 1998;15(3):194-5.
40. Yasui-Furukori N, Kaneko S. Digitalis intoxication induced by paroxetine co-administration. *The Lancet*. 2006;367(9512):788.
41. Lee CY, Marcotte F, Giraldeau G, Koren G, Juneau M, Tardif J-C. Digoxin toxicity precipitated by clarithromycin use: case presentation and concise review of the literature. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(6):870. e15-. e16.
42. Cone LA, Himelman RB, Hirschberg JN, Hutcheson JW. Itraconazole-related amaurosis and vomiting due to digoxin toxicity. *Western journal of medicine*. 1996;165(5):322.
43. Brown BA, Wallace RJ, Griffith DE, Warden R. Clarithromycin-associated digoxin toxicity in the elderly. *Clinical infectious diseases*. 1997;24(1):92-3.
44. Englund G, Hallberg P, Artursson P, Michaëlsson K, Melhus H. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC medicine*. 2004;2(1):8.
45. Belz GG, Doering W, Munkes R, Matthews J. Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 1933;33(4):410-7.
46. Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hvidt S, Klitgaard NA, Nielsen-Kudsk F. Digoxin-verapamil interaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30(3):311-6.
47. Westphal K, Weinbrenner A, Giessmann T, Stuhr M, Franke G, Zschiesche M, et al. Oral bioavailability of digoxin is enhanced by talinolol: evidence for involvement of intestinal P-glycoprotein. *CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS-ST LOUIS*-. 2000;68(1):6-12.
48. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, et al. Atorvastatin Coadministration May Increase Digoxin Concentrations by Inhibition of Intestinal P-Glycoprotein-Mediated Secretion. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;40(1):91-8.
49. Teng R, Butler K. A pharmacokinetic interaction study of ticagrelor and digoxin in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(10):1801-8.

50. Rameis H, Magometschnigg D, Ganzinger U. The diltiazem-digoxin interaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1984;36(2):183-9.
51. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer H-P, von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(2):147-53.
52. Tsutsumi K, Kotegawa T, Kuranari M, Otani Y, Morimoto T, Matsuki S, et al. The effect of erythromycin and clarithromycin on the pharmacokinetics of intravenous digoxin in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;42(10):1159-64.
53. Zapater P, Reus S, Tello A, Torrus D, Perez-Mateo M, Horga J. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;50(4):601-6.
54. Eberl S, Renner B, Neubert A, Reising M, Bachmakov I, König J, et al. Role of P-Glycoprotein Inhibition for Drug Interactions. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46(12):1039-49.
55. Gurley BJ, Swain A, Barone GW, Williams DK, Breen P, Yates CR, et al. Effect of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and kava kava (*Piper methysticum*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug metabolism and disposition*. 2007;35(2):240-5.
56. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *Jama*. 2003;289(7):871-8.

Anexos

Anexo 1 - Exemplo de receita eletrónica.

Receita Médica Nº		
 (representação em código de barras e caracteres)		
Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R. C. Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)		
(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)
R _x DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º Externo Identificação Ótica		
1 Meloxicam, 15 mg, comprimido, blister – 60 unidade(s)		
2 Prescrição por DCI		3  CNPEM
4		
Validade: 30 dias Data: xxxx-mm-dd		Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente /)

N.º de Receita

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

Identificação do local de prescrição

Prescrição por DCI e respectivo CNPEM



Código Nacional para a Prescrição Electrónica de Medicamentos

Agrupa, pelo menos, as seguintes características do medicamento: princípio activo, dosagem, forma farmacéutica e n.º de unidades

Direito de opção do utente

Pode ser revogado se no acto da dispensa o utente tomar decisão contrária

Anexo 2 -Exemplo de receita manual.

Receita Médica N°		
 		
*999999999999999999999999		
<p>Utente:</p> <p>N.º de Utente: _____</p> <p>Telefone: _____ R.C.: _____</p> <p>Entidade Responsável: _____</p> <p>N.º de Beneficiário: _____</p>		
<p>Vinheta do Prescritor</p>	<p>Especialidade: _____</p> <p>Telefone: _____</p>	<p>Vinheta do Local de Prescrição</p>
<p>R₁ DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem</p>		<p>N.º Estanco</p>
<p>1</p>		
<p>Posologia</p>		
<p>2</p>		
<p>Posologia</p>		
<p>3</p>		
<p>Posologia</p>		
<p>4</p>		
<p>Posologia</p>		
<p>Validade: 30 dias</p> <p>Data: ____/____/____</p>	<p>Assinatura do Prescritor</p>	<p>Prefero exercer o direito de opção</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p>(assinatura do Utente)</p>

N.º de Receita

- Constituído por 19 dígitos

Menção ao regime excepcional para prescrição manual

Identificação do local de prescrição

Direito de opção do utente

Pode ser revogado se no acto da dispensa o utente tomar decisão contrária

Anexo 3 -Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<p>a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias. j) Profilaxia da cárie dentária. k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral. m) Estomatite aftosa.</p>
Respiratório	<p>a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)</p>
Cutâneo	<p>a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado. d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermatite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e calosidades. p) Frieiras. q) Tratamento da pitiríase versicolor. r) Candidíase balânica. s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosaoral e rectal. t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p>
Nervoso / psique	<p>a) Cefaleias ligeiras a moderadas. b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar. c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio. d) Ansiedade ligeira temporária. e) Dificuldade temporária em adormecer.</p>
Muscular/ósseo	<p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas. b) Contusões. c) Dores pós-traumáticas. d) Dores reumatismais ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite). e) Dores articulares ligeiras a moderadas. f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p>

	g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.
Geral	a) Febre (menos de três dias). b) Estados de astenia de causa identificada. c) Prevenção de avitaminoses.
Ocular	a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias. b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou azonal com diagnóstico médico prévio. c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
Ginecológico	a) Dismenorreia primária. b) Contraceção de emergência. c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos. d) Higiene vaginal. e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal. f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual. g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génitourinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.
Vascular	a) Síndrome varicosa— terapêutica tópica adjuvante. b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).

Anexo 4 -Competências dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.

Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962

Regulamento geral da Farmácia hospitalar

CAPITULO II

Do funcionamento dos serviços farmacêuticos hospitalares

Artigo 5.º

Aos serviços farmacêuticos hospitalares compete especialmente:

- a) Preparar, verificar analiticamente, armazenar e distribuir drogas e medicamentos;
- b) Dar apoio técnico aos serviços de análises, de esterilização, de sangue ou outros que dele careçam;
- c) Abastecer de produtos químicos e reagentes os laboratórios de análises clínicas ou outros;
- d) Cooperar na acção médica e social, tanto curativa, como recuperadora ou preventiva, dos organismos a que estejam ligados;
- e) Promover ou apoiar a investigação no campo das ciências e da técnica farmacêutica;
- f) Colaborar na preparação e aperfeiçoamento de pessoal destinado a estes serviços e na educação farmacêutica de outros serviços com que estejam em ligação.

Anexo 5 - Impresso para justificação clínica da AUE

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL
 Alinea a) artigo 92.º
 JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA

Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido	<input type="checkbox"/>	b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico	<input type="checkbox"/>
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):	Pertence ao F.H.N.M.:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Dosagem:	Apresentação:		
Quantidade:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
A PREENCHER APENAS NO CASO DE SE TRATAR DE UM PEDIDO AO ABRIGO DA ALÍNEA B) SUPRACITADA			
Está a decorrer, na instituição, algum ensaio clínico envolvendo este medicamento?	SIM *	<input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
* Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico:			
Provas experimentais preliminares de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa:			
Número de doentes a tratar:			
Dose diária por doente:			
Duração prevista para o tratamento:			
Quantidade total de medicamento a utilizar:			
Identificação dos Doentes:			
Assinatura do Director de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

Anexo 6 - Impresso de uso obrigatório para o requerimento de AUE

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO <i>IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES</i>			
Exm.º Senhor Presidente do Conselho de Administração do INFARMED Pretende esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, solicitar AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL para o medicamento abaixo indicado, ao abrigo do despacho:			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>		b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>	
Por se tratar de um medicamento que não possui AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de, solicito a V. Ex.º se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:			
Requerente:			
Morada:			
Código postal:	Tel S.F.:	Fax S.F.:	
V/ N.º de Pedido:	V/data:		
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):			
Forma farmacéutica:			
Dosagem:	Pertence ao F.H.N.M.: SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Quantidade:	Apresentação:		
Preço por unidade (c./IVA):	Estimativa/Despesa (c./IVA):		
Titular da A.I.M.:	País da A.I.M.:		
Fabricante:	País/fabricao:		
Libertador de lote*:	País/lib. de lote*:		
Distribuidor do país de procedência:	País/Procedência:		
Distribuidor em Portugal*:	Alfândega*:		
Derivado do Plasma <input type="checkbox"/> Alergeno <input type="checkbox"/> Vacina <input type="checkbox"/> Radiofármaco <input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 10.º DA DELIBERAÇÃO N.º 105/CA/2007. Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.*			
<input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em ____/____/____ Justificação: _____ _____ _____			
Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta): _____			

* Se aplicável

Anexo 7 -Legislação da medicação cedida em regime de ambulatorio

Patologia Especial	Comp.	Legislação
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardiaco alogénico	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Profilaxia da rejeição aguda de transplante hepático alogénico	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Doentes com hepatite C	100%	Portaria n.º 194/2012, de 18/04;
Esclerose múltipla	100%	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04 e Despacho n.º 12456/2010, de 22/07
Doentes acromegálicos	100%	Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação n.º 652/2005, de 06/04
Doença de Crohn ativa grave ou com formação de fístulas	100%	Desp. n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11.

Patologia Especial	Comp.	Legislação
Artrite reumatóide Espondilite anquilosante Artrite psoriática Artrite idiopática juvenil poliarticular Psoríase em placas	100%	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Rectificação n.º 286/2011, de 31/01 e Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12
Fibrose quística	100%	Desp. 24/89, de 2/2; Portaria n.º 1474/2004, de 21/12
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	100%	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Rectificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	100%	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Indivíduos afetados pelo VIH	100%	Desp. 14/91, de 3/7; Desp. 8/93, de 26/2; Desp. 6/94, de 6/6; Desp. 1/96, de 4/1; Desp. 280/96, de 6/9, alterado pelo Desp. 6 778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004
Deficiência da hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner Perturbações do crescimento Síndrome de Prader-Willi Terapêutica de substituição em adultos	100%	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica	100%	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03
Síndrome de Lennox-Gastaut	100%	Desp. 13 622/99, de 26/5
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	100%	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9

Anexo 8 - Impresso de uso de Hemoderivados

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ()*)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ___/___/___	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>		
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		Quadro B

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

<p>I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (<i>VIAFARMÁCIA E VIASERVICO</i>), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVICO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
--

Anexo 9 - "Anexo X", livro de requisições de MEP

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos do

Código
SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) N.º Mec. _____ Data ___/___/___ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___
---	---	---

Anexo 10 - Competências da CFT

- 1) Compete à comissão de farmácia e terapêutica:
 - a. Atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos;
 - b. Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;
 - c. Emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED;
 - d. Velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;
 - e. Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;
 - f. Apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital;
 - g. Elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo diretor dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica;
 - h. Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência.