



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Cardiotoxicidade induzida por fármacos
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Sílvia Vanessa Spínola Freitas

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

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, junho de 2015

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, sem os quais todo o meu percurso académico não teria sido possível.

“In order to succeed, your desire for success should be greater than your fear of failure.”
Bill Cosby

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador Professor Doutor Gilberto Alves, que ao longo da realização do trabalho se mostrou disponível e dedicado.

Agradeço também à Dra Olímpia Fonseca e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar da Cova da Beira, pela integração na equipa e pela transmissão de todos os conhecimentos durante o período de estágio.

Um agradecimento à Dra Rita Calaça e restantes membros da equipa da Farmácia Machico por me terem recebido, orientado e transmitido os conhecimentos que serão uma mais-valia como farmacêutica.

Aos meus amigos, que tendo-os conhecido na Cidade Neve, rapidamente se tornaram família, obrigada por ao longo destes anos me terem apoiado tornando mais fácil esta caminhada. Um obrigado especial à Benedita pelo apoio incondicional. Aos outros, os de sempre, os conterrâneos que nunca foram esquecidos, obrigada por, mesmo distantes, estarem sempre presentes.

Por fim, quero agradecer aos meus pais, irmão e restante família que sempre foram os meus pilares. Obrigada por não terem desistido a cada adversidade que surgiu, que não foram poucas, e por me terem incentivado a continuar.

Resumo

Este trabalho está dividido em três capítulos que descrevem a minha experiência profissionalizante nas vertentes de investigação, farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

O primeiro capítulo diz respeito à componente de investigação desenvolvida no âmbito de um trabalho de revisão acerca da cardiotoxicidade induzida por fármacos. A cardiotoxicidade iatrogénica pode manifestar-se através de insuficiência cardíaca, arritmias, isquemia, hipertensão arterial e tromboembolismo. Embora exista tratamento para cada uma destas condições patológicas é necessário um diagnóstico e intervenção precoces de forma a minimizar a morbilidade. A pesquisa bibliográfica foi feita essencialmente com recurso à base de dados PubMed utilizando os termos “*drug-induced cardiotoxicity*”, “*cardiovascular toxicity*” e “*mechanisms of cardiotoxicity*”. São várias as classes farmacológicas implicadas neste tipo de toxicidade, sendo a mais relatada a induzida pelos antineoplásicos.

O segundo capítulo refere-se ao relatório de estágio em farmácia hospitalar que teve lugar nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE. Pretende-se com este descrever o funcionamento, organização e atividades desenvolvidas nos diversos setores da farmácia hospitalar. Foi um estágio que permitiu consolidar e enriquecer conhecimentos e integrar uma equipa multidisciplinar ao longo de 8 semanas.

Finalmente, no terceiro e último capítulo, está descrito o estágio em farmácia comunitária que teve lugar na Farmácia Machico na ilha da Madeira. Neste capítulo descreve também o funcionamento e organização de uma farmácia comunitária e as competências adquiridas ao longo de 12 semanas.

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Reação adversa a medicamentos; Toxicidade cardíaca; Farmácia hospitalar; Farmácia comunitária.

Abstract

This work is divided into three chapters, each one describing my professional experience in research, hospital pharmacy and community pharmacy respectively.

The first chapter refers to the research work developed as part of a review study on drug induced cardiotoxicity. Iatrogenic cardiotoxicity may be exhibited as heart failure, arrhythmia, ischemia, hypertension and thromboembolism. Even though there is treatment for each of these conditions, early diagnosis and intervention is required in order to minimize possible morbidities. The research was conducted primarily in the PubMed database using the keywords "drug-induced cardiotoxicity," "cardiovascular toxicity" and "mechanisms of cardiotoxicity". There are several drug classes involved in this type of toxicity but the most reported is the one associated with antineoplastic drugs.

The second chapter refers to the internship report on hospital pharmacy. This internship took place in the pharmaceutical services at Cova da Beira Hospital Center. It is intended to describe the functioning, organization and activities developed in the different sectors of this department. It was a fulfilling experience which not only allowed knowledge consolidation and enrichment but the integration in a multidisciplinary health team over an 8 week period.

Finally, the third chapter describes the internship in community pharmacy which took place at Farmácia Machico in Madeira Island. This chapter similarly describes the functioning and organization of a community pharmacy and the skills acquired over a 12 week period.

Keywords

Cardiotoxicity; Adverse drug reaction; Cardiac toxicity; Hospital pharmacy; Community pharmacy.

Índice

Capítulo I - Cardiotoxicidade induzida por fármacos	1
1. Introdução	1
1.1. Fisiologia cardíaca	2
1.1.1. Eletrofisiologia cardíaca	2
1.1.2. Ciclo cardíaco	3
1.1.3. Controlo do sistema nervoso autónomo sobre a função cardíaca	4
1.2. Cardiotoxicidade	5
1.2.1. Insuficiência cardíaca (IC)	5
1.2.2. Arritmias	7
1.2.3. Isquemia miocárdica	11
1.2.4. Hipertensão arterial	13
1.2.5. Tromboembolismo	15
2. Objetivo	16
3. Métodos	17
4. Resultados e discussão	18
4.1. IC induzida por fármacos	18
4.1.1. Antineoplásicos	18
4.1.2. Anti-inflamatórios	26
4.1.3. Antifúngicos	26
4.1.4. Antidiabéticos orais	27
4.2. Arritmias induzidas por fármacos	27
4.2.1. Antineoplásicos	28
4.2.2. Moduladores seletivos dos recetores de estrogénios	29
4.2.3. Antimicrobianos	29
4.2.4. Antifúngicos	31
4.2.5. Pró-cinéticos	31
4.2.6. Estimulantes cardíacos	32
4.2.7. Antiarrítmicos	32
4.2.8. Diuréticos	32
4.2.9. Colinérgicos	32
4.2.10. Inaladores simpaticomiméticos	32

4.2.11. Xantinas	32
4.2.12. Corticosteróides	33
4.2.13. Anti-histamínicos	33
4.2.14. Anticolinérgicos	33
4.2.15. Antidepressivos	33
4.2.16. Antipsicóticos	34
4.2.17. Anestésicos locais	34
4.2.18. Outros.....	35
4.3. Isquemia miocárdica induzida por fármacos	35
4.3.1. Antineoplásicos	35
4.4. Hipertensão arterial induzida por fármacos.....	36
4.4.1. Eritropoietina	36
4.4.2. Ciclosporina	37
4.4.3. Tacrolimus.....	37
4.4.4. Micofenolato de mofetil	37
4.4.5. Anti-inflamatórios	37
4.4.6. COC.....	38
4.4.7. Venlafaxina	38
4.4.8. Inibidores da angiogénese	38
4.5. Tromboembolismo	39
4.5.1. AINE	39
4.5.2. Anti-inflamatórios esteroides	39
4.5.3. Fármacos usados no tratamento da osteoporose	39
5. Limitações de estudo	41
6. Conclusão.....	42
7. Bibliografia	43
Capítulo II - Estágio curricular em Farmácia Hospitalar	51
1. Introdução.....	51
2. Gestão e logística	51
2.1. Seleção de medicamentos	52
2.2 Aquisição de medicamentos.....	52
2.3 Receção e conferência.....	52
2.4 Armazenamento	53
3. Distribuição	54

3.1 Distribuição clássica	54
3.2 Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados.....	55
3.3 Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis</i>	55
3.4 Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)	56
3.5 Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e MEP)	59
3.5.1 Setor de ambulatório	59
3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório	60
3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Hemoderivados, MEP e talidomida.....	62
4. Farmacotecnia.....	64
4.2 Preparação de fármacos citotóxicos e biológicos	66
4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.....	67
4.4. Reembalagem de medicamentos	68
4.5. Purificação da água	69
5. Farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica	69
5.1. Farmacovigilância	69
5.2. Farmacocinética.....	70
5.3. Farmácia Clínica.....	70
6. Informação do medicamento	70
7. Ensaio clínico	71
8. Comissões técnicas.....	71
9. Qualidade, certificação e acreditação	72
10. Conclusão	72
11. Bibliografia	73
Capítulo III - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	75
1. Introdução	75
2. Caracterização geral da Farmácia Machico	75
2.1. Localização e horário de funcionamento.....	75
2.2. Instalações físicas e equipamentos	75
2.3. Recursos humanos e funções.....	76
2.4. Documentação científica e suporte informático	76
3. Medicamentos e outros produtos de saúde	77
3.1. Sistemas de classificação.....	77

4. Aprovisionamento e armazenamento	78
4.1 Gestão de encomendas	78
4.1.1. Seleção dos fornecedores.....	78
4.1.2. Aquisição de produtos.....	79
4.1.3. Realização da encomenda	79
4.2. Receção e verificação das encomendas.....	79
4.3. Atribuição de preços	80
4.4. Critérios e condições de armazenamento	80
4.5. Controlo de prazos de validade	80
4.6. Devoluções	81
5. Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	81
5.1 Comunicação com o utente	81
5.2 Farmacovigilância	82
5.3 Medicamentos fora de uso.....	82
6. Dispensa de medicamentos.....	83
6.1. MSRM	83
6.1.1. Regimes de comparticipação.....	84
6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial.....	85
6.1.3. Validação e interpretação da receita médica	85
6.1.4. Conferência da receita médica	86
6.2. MNSRM	86
6.3. Cedência de urgência	86
7. Automedicação	86
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	87
8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	87
8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial.....	88
8.2.1. Produtos dietéticos infantis	88
8.3. Fitoterapia e suplementos alimentares.....	89
8.4. Medicamentos e produtos de uso veterinário	89
8.5. Dispositivos médicos	90
9. Outros serviços prestados pela Farmácia.....	90
10. Preparação de medicamentos	91
11. Contabilidade e gestão	92
11.1. Processamento do receituário e faturação	92

12. Conclusão	93
13. Bibliografia	94
Anexos	97
Anexo I - Apresentação sobre a terapia endócrina do cancro da mama.....	97
Anexo II - Requisição de medicamentos hemoderivados (“via serviço” e “via farmácia”).....	99
Anexo III - Requisição de MEP - Anexo X.....	99
Anexo IV - Alertas de segurança do INFARMED	100
Anexo V - Receita médica de consultórios e/ou médicos particulares	107
Anexo VI - Receita médica do serviço público.....	107
Anexo VII - Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária.....	108
Anexo VIII - Receita médica especial	109

Lista de Figuras

Figura 1 - Eletrofisiologia cardíaca (6).....	2
Figura 2 - Batimento cardíaco normal (8).	3
Figura 3 - Tratamento recomendado por estágio do desenvolvimento da insuficiência cardíaca (15). ARA - Antagonista do recetor da angiotensina II; BB - Bloqueador β -adrenérgico; IC - Insuficiência cardíaca; IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina.	6
Figura 4 - Bradicardia sinusal (17).	10
Figura 5 - Taquicardia sinusal (17).....	10
Figura 6 - Tratamento inicial da hipertensão arterial (14)(20). ARA - antagonista do recetor da angiotensina II; BB - bloqueador β -adrenérgico; BEC - bloqueador da entrada de cálcio; IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; HTA - hipertensão arterial.	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Mecanismos compensatórios na IC (14).....	5
Tabela 2 - Causas das arritmias (4).....	7
Tabela 3 - Mecanismos patofisiológicos (4).	8
Tabela 4 - Classificação e descrição das arritmias (4,8,16,17).	9
Tabela 5 - Tratamento das arritmias (14).	10
Tabela 6 - Consequências da hipoxia isquêmica do miocárdio (4)	11
Tabela 7 - Repercussões das alterações bioquímicas (4).	12
Tabela 8 - Complicações da hipertensão arterial (4).....	13
Tabela 9 - Tratamento do tromboembolismo venoso (14).....	15
Tabela 10 - Fatores de risco para o aparecimento de cardiotoxicidade induzida por antineoplásicos (12,13,23).	18
Tabela 11 - Fatores de risco para o aparecimento de cardiotoxicidade induzida por antraciclina (13,25-28)	19
Tabela 12 - Dose cumulativa máxima das antraciclina (29,30).....	19
Tabela 13 - Fatores de risco para o aparecimento de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab (26).....	23
Tabela 14 - Fatores de risco para aparecimento de cardiotoxicidade induzida por analgésicos (48).....	26
Tabela 15 - Arritmias induzidas por antineoplásicos (12,19).....	29

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de introdução no mercado
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
AO	Assistente operacional
ARA	Antagonista dos recetores da angiotensina
AUE	Autorização de utilização especial
AV	Auriculoventricular
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CA	Conselho de administração
cAMP	Adenosina monofosfato cíclica
CAT	Catalase
CEIC	Comissão de Ética para Investigação Clínica
CFT	Comissão de farmácia e terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
COC	Contraceptivos orais combinados
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
CYP3A	Isoforma 3A do citocromo P450
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição individual diária em dose unitária
ECG	Eletrocardiograma
EMA	Agência europeia do medicamento
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEFO	<i>First expire, first out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GSH	Glutationa reduzida
GST	Glutationa-S-transferase
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
IV	Intravenosa
LASA	<i>Look alike, sound alike</i>
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita medica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAT	Potencial de ação transmembranar
PDA	<i>Personal digital assistant</i>
PDGF-R	Recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação adversa a um medicamento
RE	Retículo endoplasmático

SA	Sinoauricular
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços farmacêuticos hospitalares
SOD	Superóxido dismutase
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TDT	Técnico de diagnóstico e terapêutica
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Cardiotoxicidade induzida por fármacos

1. Introdução

Todos os medicamentos, além do seu efeito terapêutico, têm também a capacidade potencial de induzir efeitos adversos. Para que um medicamento possa entrar no mercado tem que demonstrar evidências de eficácia e segurança, no entanto é impossível conhecer completamente o seu perfil de segurança antes da sua comercialização alargada (1). Contudo, apenas uma pequena fração dos candidatos a fármacos consegue entrar no mercado, em parte, devido à identificação de problemas de segurança/reações adversas (2), sendo o sistema cardiovascular um dos principais sistemas alvo de toxicidade induzida por fármacos (3).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma reação adversa a um medicamento (RAM) é uma resposta nociva e não intencional gerada com as doses usadas normalmente no homem na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou ainda na modificação de funções fisiológicas (1).

As RAM podem ser classificadas segundo o sistema *Extended Rawlins-Thompson* (1). De acordo com este sistema de classificação, temos reações de tipo A (efeito farmacológico aumentado), cujo efeito é previsível e dependente da dose; reações de tipo B (efeitos bizarros não relacionados com o efeito farmacológico) que, ao contrário do tipo anterior, são imprevisíveis e não dependem da dose; reações de tipo C (relacionadas com a dose e com o tempo) que têm como principal característica uma dependência da dose cumulativa; reações de tipo D (relacionadas com o tempo), as quais normalmente surgem ou se tornam aparentes após algum tempo de utilização do medicamento; reações de tipo E (suspensão/interrupção), as quais surgem quando o tratamento é suspenso ou interrompido; e reações de tipo F (falha inesperada do tratamento), as quais estão relacionadas com a dose e surgem muitas vezes devido a interações (1).

Para além da cardiotoxicidade iatrogénica aqui abordada, outros tipos de toxicidade são também possíveis de ocorrer, como por exemplo hepatotoxicidade, teratogenicidade, toxicidade hematológica, neurotoxicidade, entre outras (3).

1.1. Fisiologia cardíaca

1.1.1. Eletrofisiologia cardíaca

As células do sistema de condução cardíaco possuem atividades de automatismo e condutividade, sendo a primeira uma atividade especial das células dos nódulos sinoauricular (SA) e auriculoventricular (AV). O automatismo relaciona-se com a capacidade de despolarização espontânea de tais células que as diferencia das células contráteis, diferença esta que está relacionada com o número de canais iônicos. As células com características de automatismo não possuem canais rápidos de sódio nem canais de potássio I_{K1} , pelo que o seu potencial diastólico alcança uma negatividade menor comparativamente às células contráteis (4).

A despolarização espontânea deve-se a três fenómenos simultâneos: diminuição da saída de potássio através dos canais de potássio com corrente tipo *delayed rectifier* (I_K); entrada de sódio através dos canais de sódio *funny* (I_f); e entrada de cálcio através dos canais de cálcio *transient opening* (I_{Ca-T}). A despolarização rápida deve-se à entrada de cálcio através dos canais de cálcio lentos (I_{Ca-L}) e a repolarização deve-se à saída de potássio através dos canais *inward rectifier* (I_K) (4).

O batimento cardíaco tem então início no nódulo SA com um potencial de ação gerado espontaneamente, o qual se dissemina pelo miocárdio da aurícula direita, e atinge ao miocárdio da aurícula esquerda, levando à contração auricular. De seguida converge num único ponto, o nódulo AV e daqui passa para o feixe de His e deste para as fibras de Purkinje, distribuindo-se assim por todo o miocárdio ventricular (Figura 1) (5).

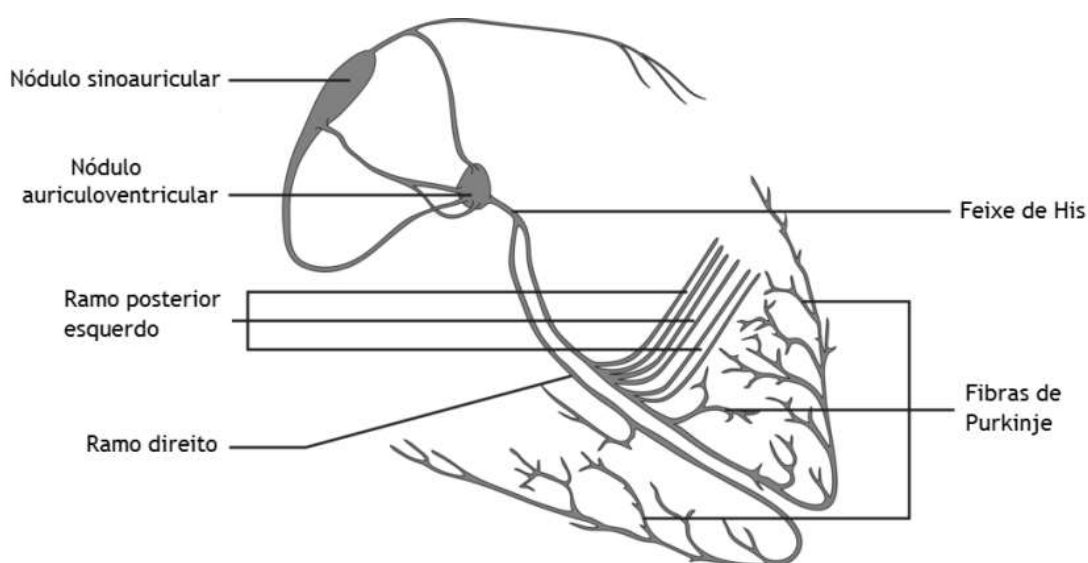


Figura 1 - Eletrofisiologia cardíaca (6).

As células do feixe de His e os seus ramos, as fibras de Purkinje, assim como certas fibras auriculares com organização estrutural especial, apresentam propriedades particulares

de condutividade o que faz com que os estímulos sejam conduzidos mais rapidamente através destas que no miocárdio contráctil (4). Em virtude desta configuração do sistema de condução, irá ocorrer um atraso na propagação do impulso elétrico das aurículas para os ventrículos, o que permite que a contração das aurículas ocorra antes da dos ventrículos (6).

As células cardíacas têm a capacidade de gerar uma diferença no potencial elétrico da célula. A bomba Na^+/K^+ ATPase é responsável pelo efluxo de três íons sódio e influxo de dois íons potássio, assim o meio intracelular terá maior concentração de íons potássio e o meio extracelular maior concentração de íons sódio, sendo criados gradientes químicos. O potencial de repouso da membrana é alcançado quando é alcançado um equilíbrio entre o gradiente químico e elétrico do potássio. Em estado de repouso diz-se que a membrana celular se encontra polarizada, pois há mais íons positivos do lado externo que do lado interno. A despolarização ocorre quando são adicionadas cargas positivas ao interior da célula. O potencial de ação é assim o evento que compreende a despolarização e repolarização da membrana das células excitáveis (5).

Um batimento cardíaco normal (Figura 2) é formado pela onda P, pelo complexo QRS e pela onda T. O complexo QRS pode ou não apresentar as ondas Q, R e S de forma distinta (7).

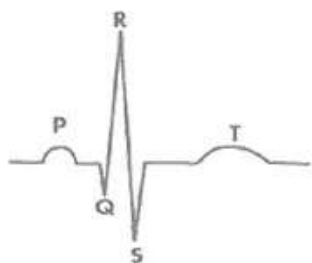


Figura 2 - Batimento cardíaco normal (8).

A onda P é produzida pelos potenciais elétricos gerados pela despolarização das aurículas, ainda antes destas se contraírem. O complexo QRS é produzido pelos potenciais elétricos gerados pela despolarização dos ventrículos antes destes se contraírem, ou seja, enquanto a onda de despolarização se propaga pelos ventrículos. A onda T é produzida pelos potenciais gerados durante a repolarização dos ventrículos (7).

1.1.2. Ciclo cardíaco

O ciclo cardíaco é o nome atribuído ao conjunto de eventos cardíacos que ocorre entre o início de um batimento e o início do batimento seguinte. Cada ciclo começa com a geração espontânea de um potencial de ação no nódulo SA. O ciclo cardíaco consiste no período em que o coração de enche de sangue, denominado diástole, seguido de um período

de esvaziamento denominado sístole. A duração do ciclo cardíaco é inversamente proporcional à frequência cardíaca (7).

Na contração cardíaca, chama-se pré-carga ao grau de tensão do músculo cardíaco quando este começa a contrair e é geralmente considerada como a pressão diastólica final quando o ventrículo está cheio. Já a pós-carga é a carga contra a qual o músculo exerce a sua força contrátil e corresponde à pressão na artéria aorta à saída do ventrículo (7).

1.1.3. Controlo do sistema nervoso autónomo sobre a função cardíaca

Os impulsos nervosos e os mediadores químicos podem ter no coração uma ação cronotrópica, isto é, influenciam a frequência cardíaca e, inotrópica, ou seja, a força contrátil, velocidade de desenvolvimento de pressão pelo miocárdio e a velocidade de ejeção. Um aumento sobre qualquer ação é considerado positivo e uma diminuição representa uma ação negativa (5).

Dos recetores envolvidos no controlo autonómico da função cardíaca fazem parte os recetores adrenérgicos β_1 (sobretudo no miocárdio ventricular), β_2 (principalmente no músculo liso vascular) e α_1 (principalmente no miocárdio auricular), e os recetores colinérgicos muscarínicos (5).

A estimulação adrenérgica do coração causa um aumento da frequência e força de contração, resposta esta que é mediada principalmente pelos recetores β_1 . Assim, os fármacos que bloqueiam estes recetores vão causar uma redução da frequência cardíaca e da força de contração, podendo ser utilizados no tratamento da hipertensão arterial, angina e certos tipos de arritmias. Em relação à estimulação adrenérgica do músculo liso vascular, a resposta que se obtém é a vasoconstrição mediada pelos recetores α_1 . Assim sendo, um antagonista destes recetores pode ser utilizado no tratamento da hipertensão pois é de esperar da parte deste um relaxamento dos vasos sanguíneos e conseqüente redução da pressão arterial. Um número mais pequeno de recetores β_2 presente no músculo liso vascular medeia a dilatação arterial e alguns anti-hipertensores atuam através da estimulação destes recetores (9).

Os recetores colinérgicos muscarínicos M_2 estão presentes abundantemente no coração onde a sua ativação exerce ações tanto inotrópicas como cronotrópicas negativas. Estes recetores estão acoplados às proteínas G_1/G_0 , cuja ativação resulta na inibição da adenilciclase. Como resultado vai haver uma diminuição da adenosina monofosfato cíclica (cAMP), inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem e ativação dos canais de potássio I_{K1} que leva à hiperpolarização e inibição das membranas excitáveis (10).

1.2 Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade de um fármaco com ação cardiovascular representa muitas vezes uma sobreexpressão do seu efeito farmacológico sobre o coração. No entanto, outros fármacos podem produzir cardiotoxicidade que não está relacionada com o seu uso terapêutico (11).

A cardiotoxicidade pode manifestar-se através de insuficiência cardíaca, arritmias, isquemia, hipertensão arterial e tromboembolismo (12).

1.2.1. Insuficiência cardíaca (IC)

A IC desenvolve-se quando o coração deixa de ser capaz de manter um débito cardíaco adequado, e é causada principalmente por doenças cardiovasculares, tais como a hipertensão arterial ou doença das artérias coronárias (13), podendo resultar de qualquer doença que reduza a capacidade de enchimento do ventrículo (disfunção diastólica) e/ou que reduza a contractilidade do miocárdio (disfunção sistólica) (14). A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) evolui mais lentamente dando tempo para que os mecanismos de compensação se estabeleçam (4).

Contudo, em certos casos, a IC pode ser atribuída à utilização de determinados fármacos. Neste caso pode ser mediada por um de três mecanismos: miocardite ou cardiomiopatia ou ainda por alterações do ritmo cardíaco que podem afetar a contratilidade cardíaca; aumento da pós-carga devido a hipertensão sistémica ou pulmonar, ou estenose valvular (pulmonar ou aórtica); aumento da pré-carga devido a regurgitação mitral/valvular, defeitos no septo auriculoventricular ou após sobrecarga de fluidos, ou diminuição devido a estenose mitral/tricúspide (13).

À medida que a função cardíaca diminui, o coração conta com os mecanismos compensatórios descritos na Tabela 1, os quais inicialmente mantêm a função cardíaca, no entanto são também os responsáveis pelos sintomas e progressão da doença (14).

Tabela 1 - Mecanismos compensatórios na IC (14).

Mecanismos compensatórios
1. Taquicardia e aumento da contractilidade
2. Mecanismo de <i>Frank-Starling</i>
3. Vasoconstrição
4. Hipertrofia e remodelação ventricular

Os sintomas principais são a dispneia e a fadiga que podem conduzir à intolerância ao exercício físico. Outros sintomas pulmonares incluem ortopneia, dispneia noturna paroxística, taquipneia e tosse. A sobrecarga de fluidos pode resultar em congestão pulmonar e edema periférico (12). O tratamento geral da IC está resumido na Figura 3.

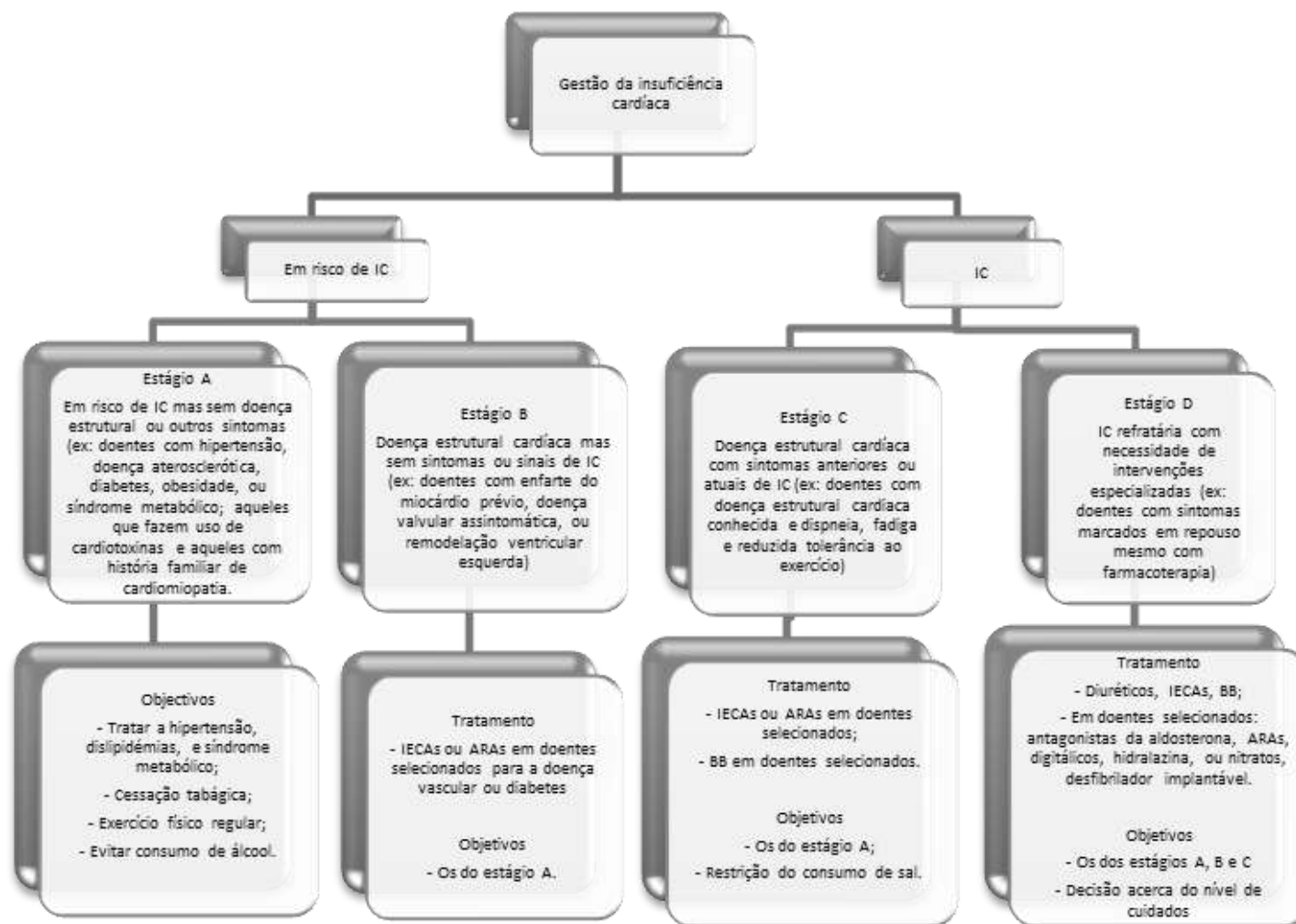


Figura 3 - Tratamento recomendado por estágio do desenvolvimento da insuficiência cardíaca (15). ARA - Antagonista do recetor da angiotensina II; BB - Bloqueador B-adrenérgico; IC - Insuficiência cardíaca; IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

1.2.2. Arritmias

A arritmia é definida como a perda do ritmo cardíaco, especialmente irregularidade do batimento cardíaco (14). As arritmias podem ser desencadeadas por múltiplas causas, as quais estão resumidas na Tabela 2, e podem ser divididas em duas categorias: ventriculares e supraventriculares. As primeiras têm origem nos ventrículos e as últimas nas aurículas (16).

Tabela 2 - Causas das arritmias (4).

Causas das arritmias
1. Isquemia do miocárdio;
2. Alterações do meio interno (hipoxemia, acidose, alterações nos iões K ⁺ e Ca ²⁺);
3. Mudanças no tónus do sistema nervoso autónomo;
4. Aumento das catecolaminas;
5. Agentes tóxicos;
6. Alguns defeitos hereditários (síndrome do intervalo QT prolongado);
7. Fenómenos autoimunes (anticorpos contra alguns canais iónicos).

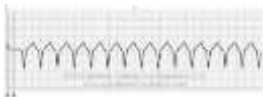


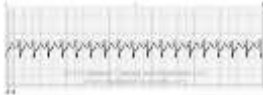



Patofisiologicamente, as arritmias podem dever-se a três tipos de mecanismos: transtornos de automatismo; anomalias de condução dos estímulos; e a soma das anteriores (4). Estes mecanismos encontram-se resumidos da Tabela 3.

Tabela 3 - Mecanismos patofisiológicos (4).

Transtornos de automatismo	Aumento do automatismo normal	O aumento do tónus simpático é um exemplo claro de uma causa de aumento do automatismo normal.
	Diminuição do automatismo normal	É a situação contrária à anterior. Aparece caracteristicamente na presença de estimulação vagal.
	Aparecimento de um automatismo anormal	É um dos principais mecanismos causadores de arritmias. Zonas distais do sistema de condução, e inclusivamente o próprio miocárdio, modificam as propriedades do seu potencial de ação transmembranar (PAT) formando estímulos.
	Fenómenos de pós-despolarização	São potenciais que surgem espontaneamente durante ou depois da repolarização.
Anomalias de condução dos estímulos	Bloqueio	É a dificuldade na transmissão dos impulsos através do sistema de condução. Pode dever-se a alterações estruturais (secção ou necrose de alguma zona do sistema de condução) ou a alterações funcionais.
	Reentrada	Significa que um estímulo volta para o miocárdio por uma via aberrante e que pode circular de forma indefinida
	Condução por vias anatómicas anormais	O estímulo normal, evitando a junção auriculoventricular, chega aos ventrículos antes do tempo.
Anomalia combinada de formação e da condução de estímulos	É o que ocorre na parassístolia, em que se admite que existem dois focos, o normal e um patológico, que formam estímulos rítmicos simultaneamente. Quando os impulsos do foco ectópico atingem o miocárdio em fase excitável, surgem extrassístoles, não relacionadas cronologicamente com a sístole normal precedente e com um ritmo próprio.	

A classificação e descrição das arritmias apresentam-se na Tabela 4. Os tratamentos, quando necessários, encontram-se descritos simplificadaamente na Tabela 5.

Tabela 4 - Classificação e descrição das arritmias (4,8,16,17).

Classificação das arritmias		
Arritmias ventriculares	<p>Taquicardia ventricular</p> 	<p>Ocorre dessincronização entre a contração das aurículas (estimulada pelo nódulo SA) e a contração dos ventrículos (estimulada por um foco ectópico). O ritmo apesar de regular é rápido (100-250 bpm).</p>
	<p>Fibrilhação ventricular</p> 	<p>Vários impulsos elétricos são originados simultaneamente em diferentes localizações. O mecanismo é similar à fibrilhação auricular. Ocorre paragem cardíaca, já que os ventrículos não conseguem expulsar o sangue do coração.</p>
	<p>Contrações ventriculares prematuras</p> 	<p>Surgem quando os ventrículos contraem precocemente fora do batimento normal, tornando assim o ritmo irregular.</p>
Arritmias supraventriculares	<p>Taquicardia supraventricular ou taquicardia supraventricular paroxística</p> 	<p>Surge quando os sinais elétricos nas aurículas são disparados de forma anormal interferindo com os sinais elétricos do nódulo SA. O ritmo é normal mas a frequência cardíaca é elevada (150-250 bpm), o que leva a diástoles curtas, diminuindo assim a capacidade do coração para expulsar o sangue.</p>
	<p>Fibrilhação auricular</p> 	<p>Ocorre devido à presença de múltiplos circuitos de reentrada (os estímulos são produzidos, continuamente). Os impulsos elétricos surgem das veias pulmonares. É um ritmo irregular e uma frequência rápida (> 350 bpm). O sangue pode acumular nas aurículas formando coágulos.</p>
	<p>Flutter auricular</p> 	<p>Ocorre devido a um circuito de reentrada na aurícula, levando a um bloqueio auriculoventricular. As propriedades são semelhantes às da fibrilhação auricular, contudo apresenta um ritmo regular, apesar de uma frequência rápida (250-350 bpm).</p>
	<p>Contrações auriculares prematuras</p> 	<p>Surgem quando as aurículas contraem precocemente fora do batimento normal, originando um ritmo irregular.</p>

As arritmias mais preocupantes são as arritmias ventriculares por prolongamento do intervalo QT, nomeadamente *torsades de pointes* (18). O intervalo QT corresponde à despolarização e repolarização ventriculares. O mau funcionamento dos canais iônicos dos cardiomiócitos leva a uma acumulação de catiões no espaço intracelular, estendendo a repolarização, e prolongando assim este intervalo (12). As manifestações mais comuns desta arritmia são palpitações, sintomas de disfunção da circulação cerebral tais como tonturas, síncope ou convulsões (19).

A bradicardia é tipicamente definida como uma frequência cardíaca inferior a 60bpm (7) (Figura 4) e alguns doentes podem apresentar sintomas associados, tais como fadiga, limitação da atividade física, síncope ou tonturas (7,12). Corresponde à diminuição do automatismo sinusal (uma causa característica é o aumento do tónus vagal). Também pode ocorrer em anomalias intrínsecas do nódulo SA (4). A taquicardia, por sua vez, é definida como uma frequência cardíaca superior a 100bpm (Figura 5) (7,12). Corresponde à exacerbação do automatismo do *pacemaker* normal, cuja causa mais frequente é o aumento do tónus simpático e/ou das catecolaminas (4).



Figura 4 - Bradicardia sinusal (17).

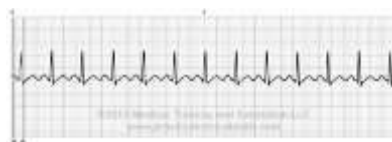


Figura 5 - Taquicardia sinusal (17).

Tabela 5 - Tratamento das arritmias (14).

Fibrilhação auricular ou flutter auricular	Sintomas graves e de início recente: cardioversão elétrica Estabilidade hemodinâmica: β-bloqueadores (propranolol, metoprolol, esmolol), diltiazem ou verapamilo por via intravenosa (doentes com função ventricular esquerda normal). Para doentes com exacerbação da insuficiência cardíaca utilizar digoxina ou amiodarona.
Taquicardia supraventricular paroxística	Adenosina
Contrações ventriculares prematuras	Em indivíduos saudáveis não é necessário tratamento. Em indivíduos com fatores de risco (enfarte do miocárdio recente, disfunção ventricular esquerda, contrações ventriculares complexas) a terapia está restrita a bloqueadores β-adrenérgicos.
Taquicardia ventricular	Na presença de sintomas graves, cardioversão elétrica Amiodarona por via intravenosa ou em alternativa, procainamida ou lidocaína por via intravenosa
Torsades de pointes	Episódios agudos são tratados com cardioversão elétrica Sulfato de magnésio por via intravenosa para prevenção de recorrências
Fibrilhação ventricular	Ressuscitação cardiopulmonar

1.2.3. Isquemia miocárdica

A doença cardíaca isquêmica, ou doença arterial coronária, é definida como a falta de oxigênio ou diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo para o miocárdio, resultante de um estreitamento ou obstrução das artérias coronárias (14). A obstrução pode ser crônica, cuja lesão mais frequente é a aterosclerose e, mais raramente, a inflamação arterial (vasculite), ou aguda, cujos mecanismos mais frequentes são o espasmo coronário e a trombose sobre uma placa de ateroma (4).

O espasmo coronário dá lugar a uma obstrução reversível, que consiste na contração passageira das fibras musculares da parede arterial. Pode surgir nas artérias coronárias aparentemente normais e também nas que exibem lesões ateroscleróticas. Na maioria dos casos, o mecanismo do espasmo não é bem conhecido (4).

As consequências da hipoxia isquêmica do miocárdio incluem múltiplas alterações bioquímicas (Tabela 6) que são responsáveis pela dor e dão lugar a repercussões elétricas, mecânicas e tróficas (Tabela 7) (4).

Tabela 6 - Consequências da hipoxia isquêmica do miocárdio (4)

Alterações bioquímicas		
Consumo das reservas energéticas (ATP e fosfocreatina) por parte do miocárdio	Diminui as concentrações de ATP e aumenta as de fosfato. Este aumento de fosfato intracelular estimula a glicólise anaeróbica, gerando ácido láctico, eliminando o glicogénio de reserva e obtendo um rendimento energético escasso.	
Alteração na distribuição de iões	Aumenta o potássio extracelular diminuição da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ e pela ativação de um canal de potássio específico (I_{ATP})	
	Aumento de cálcio intracelular devido a diminuição da atividade da bomba $\text{Ca}^{2+}\text{ATPase}$	O aumento do Ca^{2+} livre intracelular ativa várias enzimas (fosfolipases, protéases) que levam à necrose celular.
	Aumenta a concentração de sódio devido à redução da atividade da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, cujo influxo se dava em conjunto com o efluxo de Ca^{2+} .	

Tabela 7 - Repercussões das alterações bioquímicas (4).

Repercussões das alterações bioquímicas	
1. Repercussões elétricas	<p>Durante a isquemia miocárdica a atividade elétrica cardíaca é modificada devido às alterações eletrolíticas causadas pelo aumento do tónus simpático em resposta ao <i>stress</i>. Os três mecanismos fundamentais que conduzem a arritmias no contexto da isquemia do miocárdio são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A despolarização espontânea e consequente desenvolvimento de focos ectópicos por automatismo anormal; • Presença de fenómenos de pós-despolarização; • Fenómenos de reentrada
2. Repercussões mecânicas	<p><u>Isquemia aguda</u>: duração breve (<2min), não ocasiona problemas mecânicos importantes e recupera-se a função rapidamente.</p> <p><u>Isquemia aguda prolongada</u>: >20 min, dá lugar a necrose das fibras miocárdicas (enfarte agudo do miocárdio).</p>
3. Repercussão tróficas	<p>A necrose no enfarte do miocárdio tem várias consequências como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma zona eletricamente neutra, que tem a sua expressão eletrocardiográfica; • Libertação de componentes intracelulares; • Alteração da função ventricular; • Complicações mecânicas: disfunção e rotura dos músculos papilares - insuficiência mitral - e perfuração do septo e da parede ventricular.

Os doentes com isquemia devida a vasoespasmto têm maior probabilidade de experienciar dor quando em repouso e na parte da manhã. A dor não surge normalmente após esforço ou *stress* emocional, nem é aliviada pelo repouso (14).

No caso do espasmo da artéria coronária, todos os doentes com ataques agudos devem ser tratados e mantidos em terapia profilática durante 6 a 12 meses após o episódio inicial. A maioria dos doentes responde rapidamente à nitroglicerina sublingual e ao dinitrato de isossorbida. Os bloqueadores da entrada de cálcio também podem ser utilizados, pois podem ser mais eficazes, têm menos efeitos adversos graves e podem ser administrados com menos frequência que os nitratos; podem ainda ser utilizados em monoterapia ou em combinação com nitratos ou entre si (nifedipina e diltiazem, nifedipina e verapamilo) (14).

1.2.4. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica é a condição clínica caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (12) com valores sistólicos ≥ 140 mmHg e/ou diastólicos ≥ 90 mmHg (4). Tem como consequência o aumento do risco de eventos cardiovasculares. É uma doença de curso assintomático, mas quando ocorrem manifestações clínicas, causa complicações, comprometendo a qualidade de vida (12). Os órgãos e tecidos geralmente afetados são o coração, os grandes vasos, o encéfalo, o rim e a retina (Tabela 8) (4).

Tabela 8 - Complicações da hipertensão arterial (4).

Órgãos e tecidos afetados	
Coração	A repercussão direta da hipertensão arterial sobre o coração exerce-se sobre o ventrículo esquerdo, que se vê submetido a uma sobrecarga. O mecanismo de compensação adequado é a hipertrofia, mas à custa de uma diminuição na distensibilidade ventricular e com risco que surja a descompensação, aparecendo insuficiência cardíaca esquerda. A repercussão indireta é a isquemia miocárdica por aterosclerose coronária.
Grandes vasos	O aumento da pressão arterial sobre os grandes vasos pode levar a um aneurisma.
Encéfalo	Uma expressão da ação direta da hipertensão sobre o encéfalo é a encefalopatia hipertensiva, que aparece em forma de crise e atribui-se a um insucesso da autorregulação da circulação cerebral, com aumento do fluxo e da pressão hidrostática nos capilares, o que conduz a um edema do encéfalo e hipertensão intracraniana. Outra consequência direta são as hemorragias encefálicas, que surgem pela rotura de pequenos aneurismas desenvolvidos pela elevação persistente da pressão arterial. A repercussão encefálica indireta são os enfartes atribuídos à obstrução arterial por embolismos de material despreendido das placas de ateroma ou por trombos formados nestas placas.
Rim	A repercussão é indireta e consiste na irrigação insuficiente por lesão vascular que conduz a uma substituição do parênquima por tecido conjuntivo inerte, com a conseguinte insuficiência renal.
Retina	Edemas, exsudados e hemorragias.

A hipertensão pode resultar tanto de uma causa específica (hipertensão secundária) como de um mecanismo patofisiológico subjacente de etiologia desconhecida (hipertensão essencial ou primária) (14). Assim sendo, podemos afirmar que a hipertensão induzida pelos fármacos é uma hipertensão secundária.

O tratamento inicial da hipertensão arterial depende do grau de elevação da pressão sanguínea e da presença de *compelling*, e encontra-se resumido na Figura 6. As *compelling indications* para os fármacos antihipertensores têm por base os benefícios dos resultados de ensaios clínicos ou *guidelines* clínicas existentes. A *compelling indication* é considerada em paralelo com a pressão arterial (20).

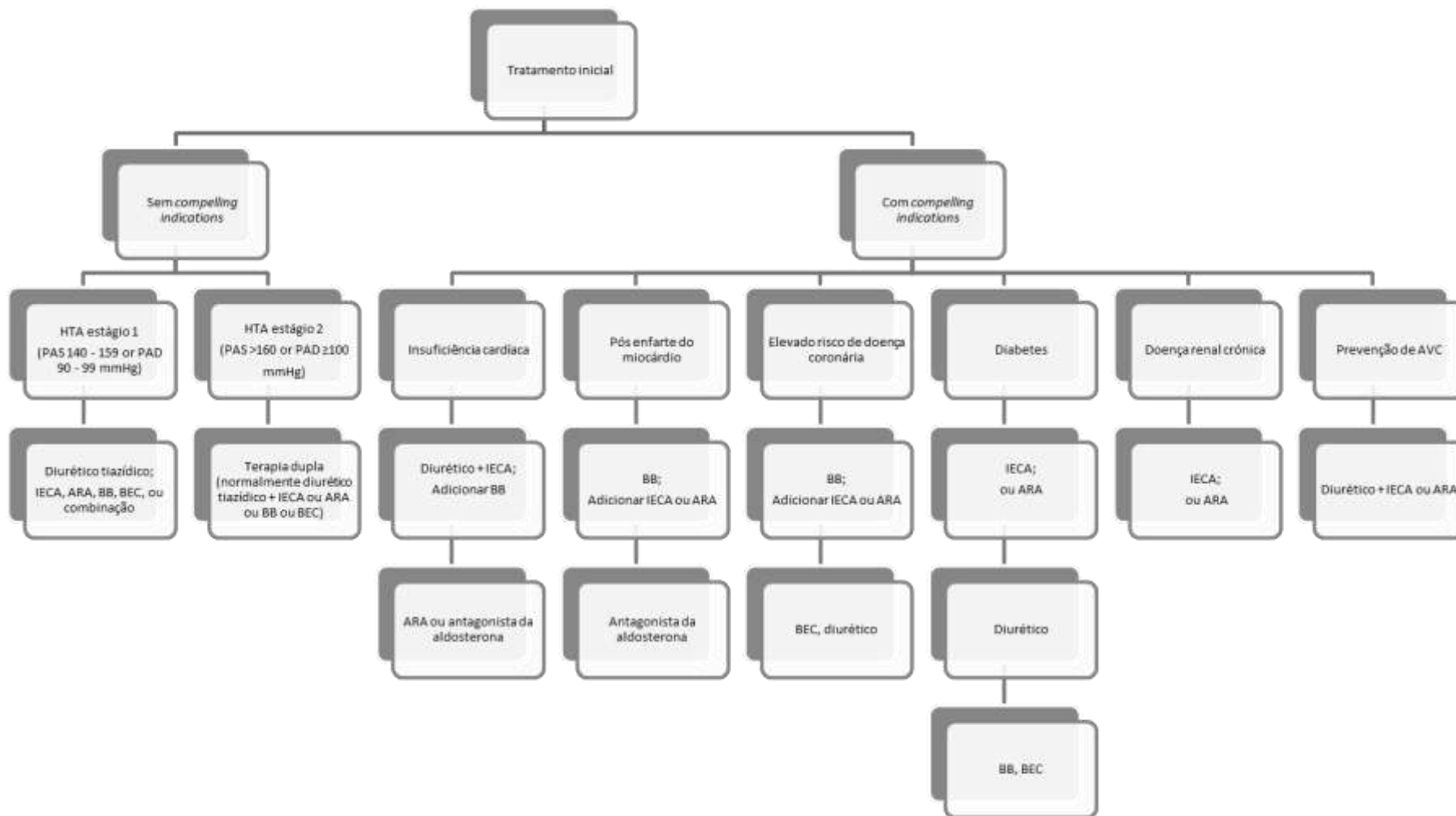


Figura 6 - Tratamento inicial da hipertensão arterial (14)(20). ARA - antagonista do recetor da angiotensina II; BB - bloqueador β -adrenérgico; BEC - bloqueador da entrada de cálcio; IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; HTA - hipertensão arterial.

1.2.5. Tromboembolismo

Um coágulo anormal que se desenvolva num vaso sanguíneo é denominado trombo. Após o seu desenvolvimento, o fluxo de sangue contínuo vai provavelmente soltá-lo fazendo com que este circule livremente, altura em que já se denomina êmbolo. Os êmbolos com origem em grandes artérias ou do lado esquerdo do coração podem circular para a periferia e ocluir, artérias ou arteríolas cerebrais, renais, entre outras. Já aqueles com origem no sistema venoso ou no lado direito do coração geralmente fluem para os pulmões (21).

O tromboembolismo venoso manifesta-se então como trombose venosa profunda ou como embolismo pulmonar. São três os fatores principais no desenvolvimento de um trombo: estase venosa, lesão vascular e estados de hipercoagulabilidade. Estes fatores são conhecidos como a tríade de *Virchow* (14).

A coagulação intravascular devida à estase sanguínea pode ocorrer numa ou mais veias da perna. O trombo cresce e, ao soltar-se, flui pelo sangue venoso até ao lado direito do coração atingindo por fim as artérias pulmonares causando bloqueio. Se for suficientemente grande para ocluir as duas artérias simultaneamente, a morte será quase imediata (21).

Os sintomas de trombose venosa profunda incluem edema numa das pernas, dor e eritema. Os sintomas de embolismo pulmonar incluem dispneia, taquipneia, dor pleurítica, taquicardia, palpitações, tosse, diaforese e hemoptise (14).

O tratamento do tromboembolismo venoso visa a prevenção do desenvolvimento do embolismo pulmonar e da síndrome pós-trombótica, redução da morbilidade e mortalidade resultantes do evento agudo, e minimização dos efeitos adversos e custos do tratamento. Os tratamentos possíveis encontram-se resumidos na Tabela 9 (14).

Tabela 9 - Tratamento do tromboembolismo venoso (14).

Tratamento do tromboembolismo venoso	
1. Heparina não fracionada	
2. Heparinas de baixo peso molecular	Enoxaparina
	Dalteparina
	Tinzaparina
3. Fondaparinux	
4. Inibidores diretos da trombina	Lepirudina
	Bivalirudina
	Argatrobano
	Desirudina
5. Varfarina	
6. Trombólise e trombectomia	Estreptoquinase
	Uroquinase
	Alteplase

2. Objetivo

Embora as patologias cardiovasculares possam ter etiologias diferentes e diversas, em muitos casos o seu tratamento é bem-sucedido se diagnosticadas e tratadas convenientemente. É também verdade que, na maioria dos casos, estas patologias não têm uma causa iatrogénica; porém, é também preciso reconhecer que certos fármacos têm potencial para causar cardiotoxicidade, justificando-se da parte dos profissionais de saúde uma atenção acrescida neste âmbito e um papel mais ativo em termos de farmacovigilância.

O objetivo deste trabalho foi, assim, fazer uma revisão da literatura disponível acerca dos fármacos ou classes de fármacos capazes de induzir toxicidade cardíaca, seja ela manifestada sob a forma de insuficiência cardíaca, arritmias, isquemia miocárdica, hipertensão arterial ou tromboembolismo. Dentro de cada uma destas condições patológicas serão abordados alguns fármacos responsáveis pelo seu aparecimento, assim como os possíveis mecanismos patofisiológicos subjacentes, fatores de risco, estratégias de prevenção ou atenuação e tratamento.

3. Métodos

Para realizar este trabalho a pesquisa bibliográfica foi feita principalmente com recurso à base de dados PubMed. Na busca de publicações relacionadas com a cardiotoxicidade induzida por fármacos, foram usados os termos de pesquisa “*drug-induced cardiotoxicity*”, “*cardiovascular toxicity*” e “*mechanisms of cardiotoxicity*”. Esta pesquisa foi feita desde junho a dezembro de 2014.

Também houve recurso direto ao motor de busca Google através do qual foi possível obter uma publicação que depois permitiu restringir a pesquisa na PubMed a classes de fármacos como antineoplásicos, anti-infecciosos, antiarrítmicos, anti-histamínicos, analgésicos e anti-inflamatórios, anestésicos, antidiabéticos orais, pró-cinéticos, psicofármacos, entre outros, e a patologias específicas, sendo elas a insuficiência cardíaca, as arritmias, a isquemia miocárdica, a hipertensão arterial e o tromboembolismo.

Inicialmente não foram colocados filtros mas, dada a vasta quantidade de informação que surgiu, optou-se por restringir a pesquisa a publicações dos últimos 10 anos. Foram incluídos neste trabalho “*reviews*”, “*editorials*”, “*guidelines*”, “*case-reports*”, “*meta-analysis*” e ainda “*abstracts*”.

Como critérios de inclusão, utilizaram-se os seguintes: descrição das patologias abordadas; descrição dos fármacos que induzem as patologias abordadas; descrição dos possíveis mecanismos patofisiológicos; e descrição da conduta perante os casos. Foram excluídos os artigos que não se enquadravam nestes critérios e aqueles em línguas que não o inglês, francês ou português.

Para além disto, ainda houve recurso ao *site* do INFARMED para pesquisa de alertas de segurança relacionados com algum dos efeitos adversos cardiovasculares aqui abordados, e a livros de patofisiologia e terapêutica.

4. Resultados e discussão

4.1. IC induzida por fármacos

Embora a insuficiência cardíaca seja normalmente causada por doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial, pode ser também resultado de terapia farmacológica (22). No entanto as suas manifestações e fisiopatologia vão depender do tipo de agente envolvido (12).

4.1.1. Antineoplásicos

A incidência de cardiotoxicidade depende de fatores relacionados tanto com a terapia oncológica em si, mas também depende de fatores relativos ao doente, como se pode ver na Tabela 10 (12,13,23).

A cardiotoxicidade pode ser classificada em dois tipos de acordo com as alterações histopatológicas e a evolução clínica. O tipo I é representado pela doxorubicina, o protótipo da cardiotoxicidade, e pela ciclofosfamida. Este tipo de cardiotoxicidade está relacionado com a dose cumulativa e é irreversível. Já o tipo II, representado pelo trastuzumab, sunitinib e sorafenib, não apresenta relação com a dose cumulativa e, na maioria dos casos, é reversível (12).

Tabela 10 - Fatores de risco para o aparecimento de cardiotoxicidade induzida por antineoplásicos (12,13,23).

Fatores de risco
1. Tipo de fármaco
2. Dose administrada durante cada ciclo
3. Dose cumulativa
4. Esquema e a via de administração
5. Combinação com outros agentes ou com radioterapia
6. Exposição anterior a antraciclinas
7. Radioterapia no mediastino prévia
8. Doença cardíaca prévia
9. Presença de fatores de risco cardiovascular
10. Desequilíbrios eletrolíticos (hipocalémia e hipomagnesémia)
11. Extremos de idade
12. Sexo feminino

Antraciclinas

As antraciclinas, como a doxorrubicina e a epirrubicina, permanecem entre os agentes antineoplásicos mais usados no tratamento de uma série de tumores sólidos e neoplasias hematológicas (24). Estes são os fármacos mais conhecidos e discutidos que podem afetar o músculo cardíaco. A cardiotoxicidade das antraciclinas foi reconhecida logo após estas terem sido introduzidas na prática clínica, e continua a limitar o seu potencial terapêutico e a ameaçar a função cardíaca dos doentes com cancro (25). Divide-se em três formas, sendo elas a cardiotoxicidade imediata (pericardite, miocardite), a cardiotoxicidade crónica progressiva de início precoce e a cardiotoxicidade crónica progressiva de início tardio (13,23,26).

A cardiotoxicidade imediata, também denominada aguda ou subaguda, pode ocorrer imediatamente após o tratamento, é rara mas normalmente responde à cessação da infusão. A cardiotoxicidade crónica é a forma mais comum e clinicamente mais relevante, pode manifestar-se anos após o fim do tratamento (13,25).

A dose cumulativa total é o principal fator de risco para a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas, ainda assim outros fatores podem estar envolvidos (13,25-28), como podemos ver na Tabela 11. Quanto à dose cumulativa máxima, esta varia conforme a antraciclina em questão, tal como se pode observar na Tabela 12 (29,30).

Tabela 11 - Fatores de risco para o aparecimento de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas (13,25-28)

Fatores de risco
1. Administração através de bólus IV
2. Infusão durante um período de tempo inferior a 30min
3. Radioterapia prévia
4. Utilização concomitante de outros agentes, tais como ciclofosfamida, trastuzumab, paclitaxel
5. Sexo feminino
6. Doença cardiovascular subjacente
7. <i>Follow-up</i> mais longo
8. Ascendência afro-americana

Tabela 12 - Dose cumulativa máxima das antraciclinas (29,30).

Dose cumulativa das antraciclinas	
Doxorrubicina	450mg/m ²
Doxorrubicina lipossómica	550mg/m ²
Daunorrubicina	400-550mg/m ²
Epirrubicina	>900mg/m ²
Idarrubicina	>160mg/m ²

Os mecanismos de cardiotoxicidade após a quimioterapia diferem daqueles envolvidos na cardiomiopatia isquêmica ou genética (28), e o das antraciclina ainda não está totalmente compreendido, mas tem-se como hipótese mais aceita a peroxidação lipídica e a formação de radicais livres pelos complexos antraciclina-ferro (13).

A lesão dos cardiomiócitos tem sido atribuída quase exclusivamente a um aumento do *stress* oxidativo intracelular dependente da concentração, com um aumento consequente do cálcio citosólico, disfunção mitocondrial, e indução da necrose ou apoptose dos cardiomiócitos (25). A morte dos cardiomiócitos é determinada pelo equilíbrio entre as vias citotóxicas e as vias citoprotetoras (31), ou seja, existe um desequilíbrio entre a formação de radicais livres e a sua remoção pelo sistema antioxidante celular. Sendo o coração rico em mitocôndrias e tendo a doxorubicina uma interação preferencial com estas, têm sido detetadas várias alterações a este nível. A formação de espécies reativas de oxigênio aumentada pela doxorubicina leva à oxidação de lipídios, proteínas e moléculas sinalizadoras. O potencial de membrana das mitocôndrias também diminui e, há ainda uma perda na capacidade de carga de cálcio. As antraciclina também têm a capacidade de reduzir a atividade cardíaca das enzimas superóxido dismutase (SOD), glutatona-S-transferase (GST) e catalase (CAT). E ainda diminuem significativamente os níveis de glutatona reduzida (GSH). Como em geral os antioxidantes no tecido cardíaco são baixos quando comparados com outros órgãos, o coração é assim mais vulnerável a lesão pelos radicais livres induzida pela doxorubicina (32).

Para tentar minimizar o risco de cardiotoxicidade induzido pelas antraciclina têm sido utilizadas diversas estratégias, entre as quais a adesão à dose cumulativa máxima recomendada e a alteração do esquema de administração, pois sabe-se que a perfusão contínua é menos cardiotóxica que a administração em bólus (13).

A utilização de análogos ou formulações lipossômicas com perfis de toxicidade possivelmente mais favoráveis é outra forma de minimizar a cardiotoxicidade (13) pois sabe-se que a incorporação lipossômica da doxorubicina oferece cardioproteção. Com encapsulação, também se aumenta o tamanho molecular do fármaco e se prolonga o seu tempo de eliminação, permanecendo no organismo com menos efeitos adversos. Permite ainda a fixação do fármaco longe de órgãos que possuem junções capilares normais, penetrando facilmente em locais com sistema vascular imaturo, como nas neoplasias (24).

Podem ainda ser utilizados concomitantemente outros fármacos que possam proteger o miocárdio (13). Um exemplo disso é a utilização de carvedilol, um bloqueador β -adrenérgico, que tem demonstrado capacidade de proteger contra a disfunção ventricular esquerda induzida pela doxorubicina (31) pois é reconhecido por ter propriedades antioxidantes (33). Outro exemplo é o dexrazoxano, um quelante de ferro, que pode ser administrado por via IV tanto por injeção lenta como por infusão rápida antes da administração da doxorubicina (29). No entanto, não é utilizado rotineiramente na prática clínica, sendo recomendado apenas para doentes com cancro da mama metastizado que já

tenham recebido mais de 300mg/m² de doxorubicina (23), pois há alguma preocupação devido ao fato deste poder atenuar a eficácia quimioterapêutica da doxorubicina (31).

Foi também proposto a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) para prevenir ou minimizar a toxicidade cardíaca associada à doxorubicina. O mecanismo não está esclarecido mas acredita-se na hipótese de que tanto estes como os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) possam atenuar a peroxidação e diminuir a produção de óxido nítrico (33).

Em doentes com cardiomiopatia conhecida, a combinação de um IECA com um bloqueador β-adrenérgico parece ser mais vantajosa que a utilização de um IECA só por si. Ainda assim, antes destes IECA poderem ser recomendados rotineiramente como medida profilática, são necessários estudos prospetivos, pois os existentes são retrospectivos (33).

Além dos IECA, foi também demonstrado que os inibidores da fosfodiesterase 5, nomeadamente o sildenafil e o tadalafil, atenuam a disfunção cardíaca induzida pela doxorubicina. O tadalafil é preferível ao sildenafil pois tem um rápido início de ação, um maior tempo de meia vida, um metabolismo relativamente lento, e uma maior seletividade para a fosfodiesterase 5 em relação a outras isoenzimas, e menos efeitos adversos. Os estudos foram realizados em ratos e demonstraram que este apresenta efeitos cardioprotetores sem interferir com a eficácia da doxorubicina, através de vários mecanismos, tais como a atenuação da apoptose induzida pela doxorubicina, a redução do *stress* oxidativo através da *up-regulation* da SOD mitocondrial, a restauração das proteínas anti-apoptóticas no miocárdio e da *up-regulation* da cGMP e da proteína cinase G (34).

Sabe-se que a obesidade está associada a piores resultados no tratamento com doxorubicina e existem estudos experimentais que demonstraram que os ratos obesos são mais sensíveis à toxicidade induzida pela doxorubicina e que a restrição dietética os protegia destes efeitos. Tendo isto em conta foi proposta a hipótese de que a obesidade afeta a função cardíaca induzida pela doxorubicina através da modulação da produção de adipocitocinas. Estudos experimentais demonstraram ainda que a deficiência de adiponectina, uma adipocitocina, contribui para os fatores de risco cardiovascular e para a remodelação cardíaca sob condições de *stress*, salientando desta forma a sua ação protetora. O mecanismo está relacionado com a capacidade da adiponectina atenuar a apoptose dos cardiomiócitos, embora os papéis dos recetores que mediam esta ação não estejam esclarecidos (35).

Está descrito um caso de disfunção ventricular esquerda grave induzido por antraciclina que foi tratado com uma combinação de lisinopril, ivabradina e multivitaminas. No entanto, são necessários estudos sistemáticos por forma a validar este resultado (36).

Têm sido estudados vários biomarcadores, no entanto é a troponina que mostrou mais evidentemente conseguir detetar alterações precoces na função do ventrículo esquerdo (31).

Ciclofosfamida e ifosfamida

A IC induzida pela ciclofosfamida é influenciada pelo tratamento prévio com antraciclina, pela radioterapia prévia, pelo facto do doente ter uma idade superior a 50 anos e pela presença de disfunção ventricular esquerda. Os sintomas geralmente surgem dentro de uma a três semanas (37).

Embora a toxicidade esteja relacionada com a dose, sendo observada mais frequentemente quando é excedida a dose de 200mg/kg, não é função da dose cumulativa (13).

A patogénese não está bem esclarecida mas acredita-se que está relacionada com a formação de radicais livres mediada por níveis intracelulares elevados do metabolito mostarda de fosforamida (29). Este metabolito vai causar lesão direta no miocárdio e nos vasos capilares, resultando em edema, hemorragia intersticial e formação de micro trombos. Tais agressões vão manifestar-se como IC e arritmias.

O método de monitorização da toxicidade cardíaca dos quimioterápicos mais comumente utilizado é a ecocardiografia. Os marcadores cardíacos circulantes também podem ter interesse na previsão da toxicidade cardíaca precoce. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é o marcador mais promissor no que diz respeito a toxicidade por elevadas doses de ciclofosfamida visto elevar-se nas primeiras 24h e permanecer elevado até 1 semana após a apresentação clínica de insuficiência cardíaca. A troponina atinge um pico entre o 8º e o 15º dia após a administração de elevadas doses e é geralmente indicativa de dano direto no miocárdio (38).

O tratamento da IC induzida por ciclofosfamida será igual à abordagem geral (38).

A ifosfamida pode também induzir IC dependendo da dose ($\geq 12.5\text{g}/\text{m}^2$)(23).

5-Fluoruracilo

Do grupo dos antimetabolitos, a cardiotoxicidade do 5-fluoruracilo é a que se encontra melhor descrita. Este parece ter um efeito tóxico direto no miocárdio pois foram relatados casos de cardiomiopatia dilatada e ICC, embora raros, após o tratamento (25). Os efeitos cardiotóxicos do 5-fluoruracilo são mais comuns quando o fármaco é administrado por perfusão contínua e normalmente ocorrem durante ou pouco depois de se completar o tratamento (13).

Os fatores de risco para a cardiotoxicidade induzida pelo 5-fluoruracilo incluem a doença coronária pré-existente e a radioterapia concomitante. Após manifestarem efeitos adversos a nível cardíaco, os doentes encontram-se em risco de recorrência se forem novamente expostos ao 5-fluoruracilo (29).

Trastuzumab

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado com afinidade para o recetor HER2 tirosina cinase (26).

A família do recetor fator de crescimento epidérmico, que engloba o gene HER2, está envolvida na proliferação celular, angiogénese e sobrevivência celular. Uma sobreexpressão ou amplificação do HER2 causa uma transformação maligna das células. O gene HER2, em combinação com o gene neurregulina 1, está envolvido na proliferação normal dos cardiomiócitos. Assim, inibindo o HER2 irá inibir-se também a via de sobrevivência do miocárdio, que poderá resultar em disfunção cardíaca e risco de insuficiência cardíaca congestiva (39).

A incidência de disfunção ventricular esquerda induzida pelo trastuzumab está relacionada com diversos fatores de risco, os quais estão enumerados na Tabela 13. Ao contrário da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina, a toxicidade provocada pelo trastuzumab é frequentemente reversível (26).

Tabela 13 - Fatores de risco para o aparecimento de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab (26)

Fatores de risco
1. Sequência na qual a quimioterapia é administrada
2. Administração concomitante com paclitaxel ou antraciclina
3. Tratamento prévio com antraciclina (doses cumulativas >300 mg/m ²)
4. Presença de fatores de risco cardiovascular, tais como diabetes, dislipidemia ou elevado IMC (>30)
5. História de doença cardiovascular
6. Disfunção ventricular esquerda prévia
7. Idade superior a 50 anos

Os mecanismos propostos sugerem que a interferência com o HER4 resulta num aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, levando à disfunção cardíaca por morte dos cardiomiócitos, e disfunção endotelial da vasculatura coronária (40).

O uso combinado de trastuzumab com antraciclina leva ao aumento intracelular de espécies reativas de oxigénio e redução dos compostos antioxidantes, promovendo assim o stress oxidativo que leva à disfunção cardíaca e consequente sobreexpressão da angiotensina II. Os níveis elevados desta inibem a neurregulina impedindo a ativação das vias antiapoptóticas (24).

Os doentes tratados com antraciclina e agentes anti-HER2 e que tenham desenvolvido insuficiência cardíaca deverão ser tratados e monitorizados como se de uma cardiotoxicidade irreversível se tratasse (23).

O tratamento com trastuzumab deverá ser descontinuado definitivamente se o doente desenvolver ICC, sofrer um decréscimo assintomático significativo na função ventricular esquerda com persistência superior a 8 semanas, ou se anteriormente já teve que suspender o fármaco mais de três vezes devido a decréscimo da função ventricular esquerda. O tratamento destes doentes é igual ao tratamento geral dos doentes com IC (41).

Aqui também há a possibilidade de utilizar marcadores bioquímicos para prever o aparecimento de IC. A troponina cardíaca é libertada após um único ciclo de quimioterapia e os seus níveis tornam-se mais anormais a cada ciclo em doentes que acabam por desenvolver disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. O BNP também mostrou ser um marcador imediato de lesão em doentes que acabam por desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. Tanto um como outro são mais vantajosos que a medição da fração de ejeção pois podem ser utilizados durante a administração da quimioterapia e proporcionar respostas imediatas no que diz respeito ao risco de disfunção ventricular esquerda e ICC (42).

Em relação à prevenção, está bem estabelecido que as estatinas reduzem a mortalidade nos doentes com doença cardíaca e que a doença cardiovascular é comum nos doentes com cancro. Assim estas podem ser um elemento crítico no aumento da reserva cardíaca que é afetada pela quimioterapia (43).

Bevacizumab

Este fármaco é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Assim, pode estar associado com IC (27).

Pequenas moléculas inibidoras da tirosina cinase

A interrupção da sinalização do VEGF, para além de alterar a angiogénese, também permite uma entrega mais eficiente de outros fármacos (41).

Existem dois mecanismos de cardiotoxicidade: *on target* e *off target*. Na toxicidade *on target*, a cinase alvo no cancro proporciona também uma função importante no coração e/ou na vasculatura, e a sua inibição vai levar a efeitos adversos no coração. Um exemplo é o sorafenib. A toxicidade *off target* está diretamente relacionada com a falta de seletividade. Neste caso, o responsável pela cardiotoxicidade é um alvo que não era suposto ser inibido. Um exemplo deste tipo de toxicidade é a induzida pelo sunitinib (44).

O *follow-up* a longo prazo é particularmente importante com os inibidores da cinase pois estes são administrados continuamente porque poderá haver reemergência do tumor caso sejam suspensos (45).

Ainda não está claro se a disfunção ventricular esquerda causada pelos inibidores da tirosina cinase pode ser atribuída a perda dos cardiomiócitos (irreversível) ou apenas à disfunção (reversível). Em alguns casos a disfunção normalizou após suspensão da terapêutica e instituição de uma terapêutica geral para a IC (45).

O lapatinib é um inibidor da tirosina cinase cujo alvo é a via do HER2, o mesmo que o trastuzumab (39). A incidência de IC e outros efeitos cardíacos adversos é baixa (27).

Os efeitos adversos, normalmente assintomáticos, causaram decréscimos reversíveis na função ventricular esquerda, e ocorrem a taxas semelhantes em doentes tratados e não tratados previamente com antraciclinas ou trastuzumab (39).

Alguns inibidores da sinalização do VEGF têm também como alvo porções das vias de sinalização angiogénicas. Embora alguns deles estejam expressos no endotélio vascular, outros encontram-se também expressos nos cardiomiócitos, provocando assim efeitos adversos a nível cardíaco (41).

O sunitinib e sorafenib são inibidores da tirosina cinase com alvos múltiplos (VEGF e recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF-R)). A inibição afeta a angiogénese tumoral e/ou a proliferação celular (39). Há relatos de insuficiência cardíaca a eles associada, principalmente em doentes com historial de hipertensão ou de doença coronária (27). Não só inibem as cinases mutadas ou sobreexpressas que conduzem ao desenvolvimento do cancro, como também inibem a angiogénese por inibição VEGF e, em menor extensão, do PDGF-R (45).

O sunitinib tem maior potencial de causar cardiotoxicidade em relação ao bevacizumab pois para além inibir o bloqueio do VEGF, inibe também a sinalização do PDGF-R (41).

O imatinib, disponível por via oral, foi o primeiro inibidor da tirosina cinase e aquele com mais sucesso (39). Estudos iniciais sugeriram que a inibição da cinase ABL pelo imatinib causaria lesão mitocondrial e morte dos cardiomiócitos, mas dados mais recentes sugerem que este efeito ocorre apenas com doses muito elevadas. Ainda assim é recomendada monitorização da função ventricular esquerda durante e depois do tratamento (41). O mecanismo proposto para a cardiotoxicidade do imatinib está relacionado com a ativação do *stress* no retículo endoplasmático (RE) (26).

O dasatinib e o nilotinib foram desenvolvidos para ultrapassar as resistências que alguns doentes desenvolvem ao imatinib devido a mutações no domínio cinase do BCR-ABL, e podem ter efeitos adversos diferentes (39).

O mecanismo proposto para a cardiotoxicidade do dasatinib e do nilotinib está também relacionado com a ativação do *stress* no RE (26).

O bortezonib induz eficazmente a regressão do crescimento tumoral através da apoptose, no entanto tem sido associado a casos de ICC. A inibição da atividade dos proteossomas afeta uma série de vias algumas das quais necessárias à sobrevivência das células não tumorais, como é o caso dos cardiomiócitos. A degradação dos proteossomas é uma via central de homeostase importante durante as respostas de *stress* cardíaco, e a sua inibição interfere com a remodelação e hipertrofia cardíaca compensatória (41). O mecanismo por detrás da IC está, assim, relacionado com ativação do *stress* no RE após inibição dos proteossomas (26).

4.1.2. Anti-inflamatórios

Os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2) e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) tradicionais, com exceção do naproxeno, aumentam o risco de eventos cardiovasculares graves e morte (46,47). Geralmente, aqueles com baixo risco cardiovascular apresentam elevado risco gastrointestinal e vice-versa, e todos eles aumentam o risco de IC (46).

Os fatores de risco para o aparecimento de eventos cardiovasculares relacionados com os analgésicos encontram-se enumerados na Tabela 14 (48).

De entre os coxibes, que são inibidores seletivos da COX-2, o etorocoxib é o que apresenta um risco cardiovascular mais elevado, e o celecoxib é o que o tem mais baixo. Já em relação aos AINE tradicionais, o diclofenac é o que tem um maior risco e o naproxeno é o que tem menor (48). Assim sendo, as *guidelines* da *American Heart Association* desencorajam o tratamento com AINE (exceto o ácido acetilsalicílico) em doentes com doença cardiovascular estabelecida tais como aqueles que sofreram enfarte do miocárdio ou sofrem de IC (35).

Tabela 14 - Fatores de risco para aparecimento de cardiotoxicidade induzida por analgésicos (48)

Fatores de risco
1. Idade avançada (>80 anos)
2. Hipertensão
3. Enfarte do miocárdio ou doença cerebrovascular prévia
4. Artrite reumatoide
5. Doença crónica renal
6. Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Os corticosteroides podem levar à insuficiência cardíaca dada a sua capacidade de retenção de água e sódio. Torna-se assim importante que, no tratamento da dor inflamatória, estes sejam utilizados na menor dose e duração de tempo possíveis (48).

4.1.3. Antifúngicos

Itraconazol

O itraconazol, um antifúngico da classe dos azoles utilizado no tratamento de infeções sistémicas e locais, tem sido associado à IC (49,50).

Embora muito rara, esta complicação está descrita. Em vários casos relatados os doentes apresentavam fatores de risco como a presença de diabetes e insuficiência renal. No entanto surgiu um caso de um doente que desenvolveu IC após tratamento com itraconazol na ausência de fatores de risco. A situação de tal doente regrediu completamente após a suspensão do fármaco, podendo afirmar-se que o itraconazol é uma causa plausível (51), no entanto, a patofisiologia ainda não é conhecida (52).

Posto isto, este fármaco não deverá ser utilizado em doentes com evidência de disfunção ventricular ou história de ICC (53).

Anfotericina B

A anfotericina B é um fármaco utilizado no tratamento de uma série de infeções fúngicas e no tratamento antifúngico empírico de doentes neutropénicos febris.

A cardiomiopatia dilatada reversível associada a este tratamento é rara. A existência de fatores que predis põem ao aparecimento de disfunção cardíaca parece ser o aspeto mais importante no desenvolvimento de cardiomiopatia associada a anfotericina B. Ainda não está esclarecido se é a anfotericina B em si que causa a cardiotoxicidade ou se é o seu veículo (54).

Os antifúngicos mais recentes, como o voriconazol, posaconazol e caspofungina deverão ser considerados no tratamento de doentes com situações que possam predispor a cardiomiopatia e/ou ICC (54).

4.1.4. Antidiabéticos orais

As tiazolidinedionas, também chamadas glitazonas, são utilizadas na diabetes tipo 2 e em outras situações acompanhadas de resistência à insulina (55). São capazes de melhorar o controlo da glicemia e podem abrandar a progressão da insuficiência das células beta (56).

Desta classe fazem parte a rosiglitazona e a pioglitazona. A *Food and Drug Administration* (FDA) acabou por restringir a utilização da rosiglitazona devido a preocupações com os seus efeitos adversos a nível do perfil lipídico e do risco cardiovascular aumentado, e mais tarde da sua relação com a exacerbação da IC (57,58). No entanto, a autorização de introdução no mercado (AIM) foi suspensa pela agência europeia do medicamento (EMA) (56,59).

A IC parece ser um efeito adverso específico da classe das tiazolidinedionas e os vários estudos apontam que tanto uma como a outra podem agravar esta condição patológica (56). No entanto, estudos comparativos chegaram à conclusão que o risco de IC é maior com a rosiglitazona que com a pioglitazona (56,59).

4.2. Arritmias induzidas por fármacos

Os fatores de risco para o aparecimento de arritmias relacionadas com fármacos são a presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica, arritmias auriculares pré-existentes ou intervalo QT de base longo e ainda desequilíbrios eletrolíticos são também um fator associado ao prolongamento do intervalo QT (18).

A causa mais frequente de *torsades de pointes* é a administração de fármacos, e aqueles que mais frequentemente a despoletam são os antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT (quinidina, procainamida, sotalol e amiodarona) (25).

Existem ainda outros fármacos desenvolvidos para indicações não cardiovasculares que também prolongam o intervalo QT e induzem *torsades de pointes*, no entanto com estes a incidência é menor que com os antiarrítmicos referidos acima (25).

Nos doentes oncológicos pode ocorrer taquicardia sinusal, taquicardias supraventriculares e ventriculares. Das supraventriculares, a mais comum é a fibrilhação auricular. O sintoma mais comum é a palpitação e o diagnóstico é confirmado por eletrocardiograma (ECG) (12).

4.2.1. Antineoplásicos

O cancro por si só já proporciona um ambiente pró-arritmogénico e entre as arritmias no doente oncológico, a fibrilhação auricular é a mais frequente. A fisiologia das arritmias induzidas por agentes citostáticos ainda não está bem esclarecida. Há várias hipóteses que incluem efeitos diretos e indiretos (12).

O paclitaxel pode ser considerado o fármaco citotóxico protótipo da arritmia. Tem um efeito cronotrópico diretamente no sistema de *Purkinje* ou indiretamente através da libertação de histamina mediada pelo veículo Cremophor EL, que acaba por provocar bradicardia (26).

Ainda assim, outros fármacos envolvidos no tratamento do cancro são também suscetíveis de causar arritmias, os quais se encontram resumidos na Tabela 15.

Tabela 15 - Arritmias induzidas por antineoplásicos (12,19).

Antraciclinas	Para além da toxicidade cardíaca, estão associadas a bradicardias e taquiarritmias, sendo a fibrilhação auricular a mais comum.
Cisplatina, 5-fluoruracilo e etopósido	Têm sido mais frequentemente associados a fibrilhação auricular e prolongamento do intervalo QT, no caso do 5-fluoruracilo.
Gemcitabina	Foi associada a um caso de fibrilhação auricular num doente com historial de fibrilhação auricular paroxística, e está também associado ao prolongamento do intervalo QT.
Melfalano	Está associado a vários casos de fibrilhação auricular após elevadas doses, sem historial de condições que a pudessem induzir.
Docetaxel	Foi associado a um caso de fibrilhação ventricular numa mulher sem fatores de risco, no entanto é um efeito adverso raro. Casos de bradicardia sinusal também podem ocorrer com os agentes antimicrotúbulos.
Ciclofosfamida	Pode causar taquicardia supraventricular paroxística, fibrilhação auricular, <i>flutter</i> auricular e bradicardia sinusal.
Inibidores da tirosina cinase (trastuzumab, cetuximab)	Podem induzir taquicardia sinusal, fibrilhação auricular (menor incidência).
Talidomida	Está relacionada com casos de bradicardia, e a interleucina-2 com casos de bradicardia, fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular e ventricular.

É importante reconhecer os fármacos que possam causar ou despoletar fibrilhação auricular, principalmente nos idosos, pois a idade está associada à polifarmácia e à elevada incidência de fibrilhação auricular (19).

4.2.2. Moduladores seletivos dos recetores de estrogénios

O tamoxifeno tem a capacidade de prolongar o intervalo QT e existem relatos que o associam a *torsades de pointes*. O toremifeno está associado a um aumento do intervalo QT dependente da dose, que aumenta o risco de arritmias graves. Este não deverá portanto ser utilizado em doentes com história de arritmias sintomáticas nem deverá ser coadministrado com antiarrítmicos de classe IA e III devido a efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT (60).

4.2.3. Antimicrobianos

O prolongamento do intervalo QT tem sido observado em várias classes de antimicrobianos, incluindo macrólidos e fluoroquinolonas. O potencial para causar *torsades de*

pointes parece ser maior no caso dos macrólidos administrados por via intravenosa (IV) que no caso das fluoroquinolonas (61).

Macrólidos

O prolongamento do intervalo QT tem sido observado em doentes tratados com macrólidos. Isto deve-se ao bloqueio do componente rápido dos canais de potássio na membrana dos cardiomiócitos. Alguns macrólidos, como por exemplo a eritromicina, a claritromicina, a azitromicina e a telitromicina, por vezes induzem o prolongamento do intervalo QT quando utilizados só por si.

De entre os fármacos desta classe, a eritromicina é a que apresenta maior risco. O prolongamento do intervalo QT surge normalmente em doentes tratados com eritromicina por via IV e está associado a rápidas velocidades de infusão (62). Estão descritos aumentos no intervalo QT e arritmias fatais quando utilizada só por si ou em combinação com outros fármacos prolongadores do intervalo QT (63).

A claritromicina tem um perfil de efeitos adversos mais favorável que a eritromicina assim como o espectro antimicrobiano. Existem relatos de *torsades de pointes* induzidos pela claritromicina na ausência de outros fármacos tipicamente conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Embora a *torsades de pointes* seja um fenómeno raro, devem ser tomadas precauções com a sua utilização, principalmente em idosos, sendo necessária monitorização com ECG (62).

A azitromicina tem um perfil de segurança mais favorável que os outros macrólidos e os relatos de prolongamento do intervalo QT são limitados (62).

Em relação à telitromicina, não há relatos de prolongamento significativo do intervalo QT, sendo assim considerado o mais seguro dos macrólidos (62).

Os macrólidos têm a capacidade de inibir o metabolismo de outros fármacos através da inibição da isoforma 3A do citocromo P450 (CYP3A) podendo assim prolongar o intervalo QT. Os anti-histamínicos, os antiarrítmicos e os pró-cinéticos são os principais responsáveis por interações e a sua associação com macrólidos está contraindicada. As concentrações plasmáticas de eritromicina/claritromicina também podem ser aumentadas por inibidores da CYP3A, aumentando assim o risco de arritmias ventriculares, no entanto não existem relatos (62).

Fluoroquinolonas

O prolongamento do intervalo QT parece ser um efeito desta classe, no entanto existem diferenças entre os vários membros, tal como acontece com os macrólidos (64).

Em particular, a ciprofloxacina e a levofloxacina continuam a ser a fluoroquinolonas mais seguras e melhor toleradas. No entanto, uma doença cardíaca subjacente pode predispor à ocorrência de arritmias (65).

A moxifloxacina produz um pequeno prolongamento previsível do intervalo QT corrigido através de um bloqueio reversível e dependente da dose, mas fraco, dos canais de

potássio de ativação rápida. Tirando isto, a segurança cardíaca geral da moxifloxacina, oral ou IV, é comparável à dos outros antibióticos (61).

A administração concomitante de medicamentos suscetíveis de induzir prolongamento do intervalo QT, nomeadamente antiarrítmicos das classes IA e III, cisaprida, eritromicina, antidepressivos tricíclicos ou antipsicóticos, pode determinar o aparecimento de disritmias graves, devendo os tratamentos concomitantes serem evitados (66).

4.2.4. Antifúngicos

A utilização do itraconazol foi associada a relatos de fibrilhação ventricular (49), e extrasístoles ventriculares com prolongamento do intervalo QT num indivíduo sem cardiopatias subjacentes. No que diz respeito ao voriconazol e ao posaconazol, podem surgir *torsades de pointes* e prolongamentos do intervalo, podendo os distúrbios do ritmo ventricular serem um efeito da classe dos azoles (52). A anfotericina B também está associada a bradicardia e arritmias (54).

4.2.5. Pró-cinéticos

Cisaprida

A cisaprida é um agente pró-cinético gástrico de utilização restrita devido a evidência de arritmias ventriculares graves, por vezes fatais (67). A ativação dos recetores 5-HT₄ nas terminações nervosas colinérgicas no sistema nervoso entérico permite a libertação de acetilcolina dos neurónios motores estimulando assim a motilidade gastrointestinal. No ano 2000 este fármaco foi retirado do mercado devido a preocupações com a segurança a nível cardiovascular. Os relatos de reações adversas incluíam palpitações, taquiarritmia, *torsades de pointes* assim como fibrilhação ventricular (68).

Domperidona

A domperidona é um antagonista da dopamina, com propriedades antieméticas (69). A utilização de domperidona está associada a efeitos adversos a nível cardíaco, como prolongamento do intervalo QT e arritmias, tais como taquiarritmias ventriculares (70).

Uma redução das doses recomendadas e da duração do tratamento é a chave para minimizar tais efeitos. A domperidona só deverá ser utilizada no alívio das náuseas e vómitos por períodos inferiores a uma semana, na dose de 10 mg até 3 vezes ao dia em adultos e adolescentes com peso superior a 35 kg, e nas crianças até aos 35 kg a dose deverá ser 0,25 mg/kg de peso corporal (70-72).

A domperidona está contraindicada em doentes em situações em que os intervalos de condução cardíaca estão diminuídos ou possam estar afetados e em doenças cardíacas subjacentes como ICC, e quando coadministrados com outros medicamentos que prolonguem o intervalo QT ou que sejam inibidores potentes da CYP3A4 (70-72).

Sendo a domperidona metabolizada pela CYP3A e sendo substrato da glicoproteína P, é de esperar uma interação farmacocinética entre esta e o cetoconazol, um antifúngico inibidor potente da CYP3A e da glicoproteína P. Um estudo demonstrou que a administração concomitante destes fármacos levou a um aumento de três vezes nas concentrações plasmáticas da domperidona, as quais prolongaram o intervalo QT pelo menos nos homens. O cetoconazol provavelmente contribuiu para este aumento, não devendo portanto ser coadministrado com a domperidona (73).

4.2.6. Estimulantes cardíacos

Vários estimulantes cardíacos, como por exemplo a digoxina são conhecidos pelo seu potencial para induzir taquicardia supraventricular (74), efeito este que pode ser atribuído às suas propriedades adrenérgicas (19).

4.2.7. Antiarrítmicos

Todos antiarrítmicos podem ter efeitos adversos pró-arrítmicos (75), incluindo fibrilhação auricular e *flutter* auricular (19).

4.2.8. Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos são conhecidos por terem como efeito adverso a hipocaliemia, que por sua vez induz arritmias (19).

4.2.9. Colinérgicos

Os agentes colinérgicos estimulam o sistema nervoso vagal. A fibrilhação auricular paroxística é uma complicação relativamente comum dos testes que usam injeção intracoronária de acetilcolina. Há um relato de fibrilhação auricular após administração de fisostigmina, um inibidor da colinesterase e estimulante vagal. O donepezilo, um inibidor da colinesterase, também tem sido associado a fibrilhação auricular em ensaios clínicos (19).

4.2.10. Inaladores simpaticomiméticos

Os inaladores simpaticomiméticos, por exemplo o salbutamol, a terbutalina, o salmeterol, o procaterol e o indacaterol (76) são conhecidos pelo seu potencial para causar efeitos adversos a nível cardiovascular, tais como taquicardia sinusal e exacerbação de arritmias pré-existentes (19).

4.2.11. Xantinas

Os efeitos inotrópicos positivos, arritmogénicos e cronotrópicos positivos das xantinas são bem conhecidos (19).

4.2.12. Corticosteróides

Fujimoto et al. (19) postulou que a metilprednisolona medeia o efluxo de potássio através de um efeito direto na membrana celular. O efluxo de potássio, por sua vez, influencia a arritmogênese.

4.2.13. Anti-histamínicos

A hidroxizina, um anti-histamínico de primeira geração, utilizada no tratamento sintomático da ansiedade, nos adultos e no tratamento sintomático do prurido (77) apresenta um risco potencial de alteração da atividade elétrica cardíaca e arritmias (78).

A hidroxizina pode bloquear os canais de potássio hERG, o que pode provocar o prolongamento do intervalo QT e de *torsades de pointes*. Assim sendo e para minimizar estes efeitos, a dose deverá ser restrita à dose mínima eficaz e durante o mais curto intervalo de tempo possível. Está contraindicada a sua utilização em doentes com prolongamento do intervalo QT ou com doença cardiovascular, desequilíbrio eletrolítico marcado, história familiar de morte cardíaca súbita, bradicardia ou uso concomitante de fármacos que prolonguem o intervalo QT e/ou provoquem *torsades de pointes* (79).

4.2.14. Anticolinérgicos

As disritmias cardíacas estão entre as principais reações adversas da atropina. Estão descritos casos de fibrilhação auricular mesmo após administração de atropina oftálmica (19).

4.2.15. Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos têm taxas relativamente elevadas de efeitos adversos cardiovasculares em doentes sem doença cardíaca prévia. Estes têm a capacidade de prolongar o intervalo QT, tendo uma maior probabilidade de causar arritmias (80).

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina ainda provocam efeitos adversos mas com menor frequência e intensidade que os outros antidepressivos, e a cardiotoxicidade é baixa. De entre os efeitos mais comuns está relatado o prolongamento do intervalo QT (80).

Há relatos de fibrilhação auricular induzida pela fluoxetina em idosas com história de angina estável, mas sem historial de arritmias ou enfarte (19).

Também está relatada a ocorrência de fibrilhação ventricular após a utilização de tranilcipromina, um inibidor da monoamina oxidase (MAO), num homem jovem sem historial de doenças cardiovasculares, mas com historial de alcoolismo. O mecanismo deve-se provavelmente a uma diminuição do catabolismo pelo fígado, havendo uma estimulação dos recetores cardíacos das catecolaminas pelo fármaco (19).

4.2.16. Antipsicóticos

Todos os antipsicóticos, sejam eles de primeira ou de segunda geração, podem causar arritmias cardíacas graves e por vezes fatais. Estes prolongam o intervalo QT que pode despoletar *torsades de pointes* (81).

Em geral, os antipsicóticos de segunda geração estão associados a um maior risco de efeitos adversos cardiovasculares e metabólicos. Por ordem decrescente de risco, temos: clozapina e olanzapina, quetiapina, risperidona e paliperidona, amissulprida, aripiprazol, ziprasidona (82). A ziprasidona é o que provoca o maior prolongamento do intervalo QT (80). Um maior prolongamento do intervalo QT não significa um maior risco de *torsades de pointes*. Um estudo chegou à conclusão que o haloperidol (1ª geração) tem maior risco de induzir *torsades de pointes* que a risperidona (2ª geração), embora esta última provoque um maior prolongamento do intervalo QT (83,84).

São fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* ser do sexo feminino, ter uma idade avançada, desequilíbrios eletrolíticos, ser portador de síndrome de QT longo congénita, ter um historial de isquemia aguda ou crónica, ICC, arritmias e toma concomitante de outros fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (83,84). Ainda assim, há um relato de indução de fibrilhação auricular relacionado com a clozapina num homem sem historial de doenças cardiovasculares. A clozapina é responsável por outros efeitos adversos tais como hipotensão ortostática, taquicardia sinusal e IC (19,85).

O mecanismo mais comum que parece estar por detrás do prolongamento do intervalo QT está relacionado com o bloqueio dos canais de potássio do tipo *delayed rectifier* no miocárdio que evita a saída de potássio que é responsável pela despolarização ventricular (84).

4.2.17. Anestésicos locais

A toxicidade induzida pelos anestésicos locais pode ser dividida em três categorias: toxicidade local, toxicidade sistémica e reações alérgicas. Dentro da toxicidade sistémica temos, para além da toxicidade no sistema nervoso central, a toxicidade cardiovascular (86).

É necessária uma maior dose de anestésico para causar efeitos a nível cardiovascular que para causar efeitos no sistema nervoso central, e os anestésicos mais potentes e mais lipossolúveis são aparentemente mais cardiotoxicos. Como exemplo temos a lidocaína, que em doses elevadas, provocada entre outros efeitos, bradicardia. Já a bupivacaína tem a capacidade de provocar arritmias ventriculares (87).

Foi descrita ainda fibrilhação auricular após anestesia epidural com bupivacaína num homem com historial de angina estável mas sem arritmias. Pensa-se que a bupivacaína inibe a bomba Na^+/K^+ , reduzindo assim o potencial de repouso da membrana, o que pode aumentar a automaticidade cardíaca, principalmente em fibras parcialmente despolarizadas devido a doença isquémica (19).

Embora todos os anestésicos locais tenham a capacidade de bloquear a condução cardíaca através do bloqueio dos canais de sódio de uma forma dependente da dose, a bupivacaína tem maior afinidade para estes canais que a lidocaína, e ainda inibe os canais de cálcio (87).

4.2.18. Outros

Sumatriptano

O sumatriptano, um agonista 5-HT₁, tem sido frequentemente associado a dor torácica e enfarte agudo do miocárdio que se presume ser devido à vasoconstrição das artérias coronárias. A fibrilhação auricular associada ao sumatriptano é rara mas têm sido descritos vários casos. Esta fibrilhação auricular pode ter sido despoletada pela isquemia miocárdica secundária a vasoespasmos coronários (19).

Nicotina

A sobredosagem de nicotina administrada na forma de pastilhas elásticas pode resultar num aumento do ritmo cardíaco que pode levar ao desenvolvimento de fibrilhação auricular, mesmo em indivíduos sem história de doença cardíaca (19).

Esteroides anabólicos

Em elevadas doses, existem registos de associação com fibrilhação auricular, bem como hipertensão, doença cardíaca isquémica, cardiomiopatia hipertrófica, e morte súbita (19).

Etanercept

Está relatado um caso de um doente que desenvolveu fibrilhação auricular, sem ter fatores de risco, após combinação de etanercept com metotrexato no tratamento da artrite reumatoide. A hipótese é que ao bloquear os recetores do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) com o etanercept pode levar ao aumento do cálcio intracelular e tornar os cardiomiócitos mais excitáveis (19).

4.3. Isquemia miocárdica induzida por fármacos

4.3.1. Antineoplásicos

De entre os quimioterápicos mais associados à isquemia miocárdica, destacam-se os antimetabolitos (capecitabina e 5-fluoruracilo) (12), os antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel) (12,26), os anticorpos monoclonais (bevacizumab), os inibidores da tirosina cinase (sorafenib e sunitinib) e os alcaloides da vinca (vincristina e vinorelbina) (12).

Com o 5-fluoruracilo, o sintoma cardíaco mais comum é a dor torácica semelhante à angina. Os fatores de risco não estão bem definidos mas um dos mais associados é a história

doença arterial coronária. Outros fatores incluem radioterapia no mediastino prévia e tratamento concomitante com cisplatina. A toxicidade é dependente da dose e da velocidade de infusão, pois doses elevadas e infusões contínuas têm sido associadas a maiores taxas de toxicidade. O início da cardiotoxicidade é em média 72h após o início da administração (26).

Permanece ainda por elucidar as circunstâncias em que a vasoconstrição induzida pelo 5-fluoruracilo leva a sinais clínicos de cardiotoxicidade. Não existem evidências de que este seja o único mecanismo responsável e os mecanismos subjacentes podem ser multifatoriais (88).

Por forma a minimizar este efeito existem alternativas ao tratamento com 5-fluoruracilo ou capecitabina, sendo elas a alteração do esquema de administração de 5-fluoruracilo de infusão contínua para bólus (no entanto é uma estratégia que se encontra limitada a *case reports*); redução da dose em combinação com profilaxia antianginosa (nitroglicerina sublingual ou intravenosa). Neste caso os resultados de eficácia e segurança derivam de *case studies* em grupos pequenos de doentes com resultados variáveis; administração de outras fluoropirimidinas orais (a experiência com esta estratégia está limitada a *case reports isolados*); utilização de raltitrexido em monoterapia (atividade documentada em ensaios randomizados de fase III) ou combinado com oxaliplatina (experiência limitada a *case reports*) ou com irinotecano (atividade documentada e toxicidade aceitável em tratamentos de 1ª e 2ª linha); utilização de irinotecano em monoterapia (atividade moderada em tratamentos de 1ª e 2ª linha) ou combinado com cetuximab (opção validada em tratamentos de 2ª linha) ou com cisplatina e, por fim, utilização de cetuximab ou panitumab (89).

Em relação à capecitabina, o principal fator de risco é a doença arterial coronária prévia, e o início dos sintomas anginosos ocorre entre 3 a 4 dias depois de iniciar o tratamento. A indução de vasoespasmo é o mecanismo mais provável para esta toxicidade (26).

4.4. Hipertensão arterial induzida por fármacos

Embora pouco comum, alguns fármacos são reconhecidos por terem este efeito adverso, tais como a eritropoietina, os contraceptivos orais combinados (COC), a ciclosporina, o tacrolimus, a venlafaxina, os corticosteroides, a terapia antirretroviral altamente ativa, os AINE incluindo os inibidores seletivos da COX-2 (18), os inibidores da angiogénese (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) e os agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida) (90).

4.4.1. Eritropoietina

A eritropoietina recombinante humana tem propensão para causar hipertensão, sendo necessário monitorizar a pressão arterial dos doentes e reduzir as doses caso esta se encontre elevada. Um mecanismo possível é a vasoconstrição devido a um efeito direto no músculo liso vascular ou por aumento da produção de endotelina-1(18).

A hipertensão induzida pela eritropoietina parece ser dependente da dose e tem como fatores de risco a presença de hipertensão, o aumento rápido do hematócrito, hematócrito baixo antes da administração de eritropoietina, elevadas doses e administração intravenosa de eritropoietina, predisposição genética a hipertensão, presença de rins nativos e idade jovem. Não existe um consenso acerca do tratamento induzido pela eritropoietina (90).

4.4.2. Ciclosporina

A ciclosporina causa hipertensão na maioria dos doentes, seja qual for a sua indicação, e o uso concomitante de corticosteroides irá agravá-la. Sendo que o sistema renina-angiotensina não está envolvido nesta forma de hipertensão, os fármacos que atuam neste sistema não serão eficazes no seu controlo. Os diuréticos também não poderão ser utilizados pois podem agravar a disfunção renal. O diltiazem e o verapamilo também não devido à interação com a ciclosporina. Restam então os bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos em primeira linha e os bloqueadores β em 2ª linha (18). A hipertensão induzida pela ciclosporina é caracterizada por perturbações no ritmo circadiano com ausência da redução noturna da pressão arterial (90).

4.4.3. Tacrolimus

O tacrolimus produz menos elevação da pressão arterial que a ciclosporina, logo a alteração de ciclosporina para tacrolimus pode ser considerada em doentes com hipertensão induzida pela ciclosporina. A hipertensão induzida pelo tacrolimus é mais fácil de controlar pois na maioria dos doentes requer apenas um agente anti-hipertensor. Normalmente baixas doses de bloqueadores de canais de cálcio são suficientes e eficazes, mas é necessário cuidado pois a interferência com o metabolismo do tacrolimus leva a que seja necessária uma redução na dose do anti-hipertensor (90).

4.4.4. Micofenolato de mofetil

A incidência de hipertensão com micofenolato de mofetil varia dependendo da dosagem, mas responde bem ao tratamento com ARA, por exemplo o losartan (90).

4.4.5. Anti-inflamatórios

A hipertensão tem sido associada aos corticosteroides, e até já foi descrita em *sprays* nasais e cremes tópicos. Esta hipertensão é causada tanto pelo efeito glucocorticoide como pelo mineralocorticoide (18).

A hipertensão mediada pelos glucocorticoides parece estar relacionada principalmente com o aumento da resistência vascular periférica, mais que pela capacidade de retenção de sódio e expansão do volume plasmático (47).

No que diz respeito aos AINE, os inibidores seletivos da COX-2 causam ligeiros aumentos na pressão arterial devido ao seu efeito na retenção de sal e água, no entanto é um efeito que raramente apresenta significância clínica. O efeito dos AINE nos doentes com hipertensão estabelecida é maior devido provavelmente à interferência com o metabolismo dos anti-hipertensores (18,91).

4.4.6. COC

As mulheres com historial de hipertensão na gravidez ou com história familiar de hipertensão têm maior probabilidade de desenvolvê-la ao tomar COC, o que sugere que haja uma predisposição genética. O estrogénio aumenta a produção de renina e os níveis de angiotensinogénio, levando assim ao aumento da pressão arterial. Tendo isto em conta foram desenvolvidos COC com reduzida quantidade de estrogénio o que levou a uma redução na incidência de hipertensão (18).

4.4.7. Venlafaxina

A hipertensão induzida pela venlafaxina é mais prevalente nos doentes idosos quando administrada em doses > 150mg (18).

4.4.8. Inibidores da angiogénese

O VEGF regula a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais. Interferindo com este processo, seja pela ligação ao seu recetor (bevacizumab) ou pela interferência com as vias de sinalização intracelulares (inibidores da tirosina cinase) consegue-se suprimir as células de sangue cancerígenas. A hipertensão desenvolve-se quando a disponibilidade de óxido nítrico é reduzida provocando vasoconstrição, aumento da produção de endotelina, rarefação capilar e aumento da resistência periférica (90).

O início ou agravamento da hipertensão com estes agentes surge dentro de 24h após o início do tratamento, mas é tipicamente observada nas primeiras semanas, e os valores retornam aos iniciais após suspensão do tratamento (90).

Está relatado que a hipertensão induzida pelos inibidores do VEGF pode ser controlada com segurança com baixas doses de amlodipina em combinação com IECA ou ARA (90). Os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos estão contraindicados nesta situação pois inibem o metabolismo destes agentes (12).

Os doentes oncológicos hipertensos ou com pré-hipertensão, ou ainda que as desenvolvam durante o tratamento, e que não foram tratados com inibidores da angiogénese, deverão ser tratados de acordo com as orientações do *Joint National Committee* (JNC7) (12).

Caso tenham sido tratados com agentes alquilantes, algumas evidências sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser mais eficazes que outros anti-hipertensores. Como os efeitos adversos da quimioterapia podem surgir mais tardiamente é necessária uma monitorização frequente e a longo prazo (90).

4.5. Tromboembolismo

4.5.1. AINE

Outro exemplo de fármacos com potencial trombótico são os AINE. O risco cardiovascular a eles associado está relacionado com o equilíbrio entre a inibição da cicloxigenase-1 (COX-1), que tem efeito pró-trombótico, e da COX-2 que tem efeito anti-trombótico (48).

Em relação aos inibidores seletivos da COX-2 (ou coxibs) as primeiras preocupações com a sua segurança surgiram com o estudo *VIGOR* que detetou uma maior incidência de eventos trombóticos com o rofecoxib quando comparado com o naproxeno, que foi posteriormente retirado do mercado (91).

4.5.2. Anti-inflamatórios esteroides

No que diz respeito aos anti-inflamatórios esteroides, a terapêutica anti-inflamatória com glucocorticoides pode induzir aterogénese em doentes com doenças inflamatórias. No entanto, é difícil separar os efeitos dos glucocorticoides dos da doença inflamatória que por si própria pode ser pró-aterogénica (47).

4.5.3. Fármacos usados no tratamento da osteoporose

Ranelato de estrôncio

Em estudos de fase III foi determinada a incidência anual de tromboembolismo venoso em doentes tratados com este fármaco, e esta foi superior à do grupo tratado com placebo. Assim sendo, o ranelato de estrôncio está contraindicado em doentes com risco aumentado de tromboembolismo venoso (60) e outros eventos cardiovasculares. Com estas contraindicações é esperada uma redução do risco potencial associado à utilização deste fármaco (92,93).

Terapia hormonal de substituição

Quando utilizada por via oral, a terapia hormonal de substituição causa um pequeno aumento de trombose venosa e embolia pulmonar, sendo o risco maior durante o primeiro ano de utilização. Entre os fatores de risco podemos destacar a idade avançada, a obesidade e trombofilia subjacente. O tratamento transdérmico pode estar associado a riscos menores (60).

Raloxifeno

Este modulador seletivo dos recetores dos estrogénios utilizado no tratamento e prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas, está associado ao risco aumentado

de tromboembolismo venoso, estando assim contraindicado em doentes com história de tromboembolismo venoso (60).

5. Limitações de estudo

Este estudo abordou condições patológicas, que em alguns casos se manifestam em resultado de cardiotoxicidade de causa iatrogénica. Diversos fármacos podem ser responsáveis pelo aparecimento ou agravamento de uma ou mais que uma, e nem sempre se conseguiu determinar as taxas de incidência devido à falta de estudos randomizados.

Noutros casos houve dificuldade em determinar ao certo qual o fármaco responsável pelo aparecimento ou agravamento da patologia em doentes polimedicados pois, muitas vezes ocorrem interações entre os diversos fármacos.

Dados os vários fatores de risco que podem estar por detrás da toxicidade cardíaca induzida pelos fármacos, e o facto de estes variarem com o doente e com a classe ou fármaco em particular, é também difícil prever o seu aparecimento em certos casos.

6. Conclusão

A cardiotoxicidade, que se pode manifestar como IC, arritmias, isquemia miocárdica, hipertensão arterial e ainda tromboembolismo, pode ser induzida por uma ampla variedade de fármacos. Embora exista tratamento é necessário um diagnóstico e intervenção precoces de forma a minimizar a morbilidade.

Os mecanismos fisiopatológicos estão relacionados com cada fármaco em questão e em muitos casos estes não se encontram devidamente esclarecidos. Ainda assim, sabe-se que em certos casos, algumas RAM estão relacionadas com a dose e com o tempo de administração do fármaco, mas muitos outros fatores podem estar envolvidos no aparecimento destas condições patológicas e os profissionais de saúde deverão estar conscientes destes, podendo assim atuar na prevenção.

Este trabalho, longe de estar completo dada a vasta quantidade de informação existente, poderá servir de base a investigações futuras, nomeadamente no que diz respeito ao esclarecimento dos mecanismos de cardiotoxicidade.

7. Bibliografia

1. Roger W, Whittlesea C. Adverse drug reactions. Clinical pharmacy and therapeutics. 5th ed. Churchill Livingstone; 2011. p. 62-75.
2. Roncaglioni A, Toropov A a, Toropova AP, Benfenati E. In silico methods to predict drug toxicity. *Curr Opin Pharmacol*. Elsevier Ltd; 2013 Oct;13(5):802-6.
3. Guengerich FP. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011 Jan;26(1):3-14.
4. Arellano JLP. Fisiopatología y patogenia general del aparato circulatorio. Sisinio de Castro Manual de patología general. 7a edición. Elsevier Masson; 2013.
5. Introdução geral à fisiologia cardíaca. Disponível em: <https://www.google.pt/#q=fisiologia+cardiaca+uff>. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
6. Electric Activity in the Heart. Disponível em: <https://www.boundless.com/physics/textbooks/boundless-physics-textbook/electric-current-and-resistance-19/electricity-in-the-world-149/electric-activity-in-the-heart-530-11173/>. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
7. Guyton A, Hall J. O coração. Tratado de Fisiologia Médica. 12^a edição. 2011.
8. Valley Regional Arrhythmia Center, Inc. Disponível em: <http://arrhythmiacenter.idsutcliffe.com/Pt%20Resources%20different%20Arrhythmias.htm#AF>. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
9. Griffith RK. Adrenergic receptors and drugs affecting adrenergic neurotransmission. Foye's Principles of medicinal chemistry. 6th editio. Lippincott Williams & Wilkins;
10. Fifer EK. Drugs affecting cholinergic transmission. Foye's Principles of medicinal chemistry. 6th editio. Lippincott Williams & Wilkins;
11. Respostas tóxicas do coração e do sistema vascular. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=7QlTe0DcPKsC&pg=PA255&lpg=PA255&dq=cardiotoxicidade+induzida+por+f%C3%A1rmacos&source=bl&ots=MopFXoawJR&sig=LzBw20epr9nNdq4GikYOQfVnWKU&hl=pt-PT&sa=X&ei=qY>. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
12. Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz M, Galas F. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 supl.:1-52.

13. Rudy E. Drugs that induce heart failure: an overview. *Drug Ther Top.* 2007;36(7).
14. Wells B, Dipiro J, Schwinghammer T, Dipiro C. Cardiovascular disorders. *Pharmacotherapy handbook.* 7th ed. McGraw-Hill Companies, Inc;
15. Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in Adults. Disponível em: <http://www.aafp.org/afp/2007/0301/p742.html>. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
16. Categories of arrhythmias. Disponível em: <http://www.texasheart.org/HIC/Topics/Cond/Arrhythmia.cfm>. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
17. Arrhythmia Reference Guide. Disponível em: <http://www.practicalclinicalskills.com/ekg-reference-guide.aspx>. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
18. Murphy CA, Dargie HJ. Cardiovascular Disorders. *Drug Saf.* 2007;30(9):783-804.
19. Hooft CS Van Der, Heeringa J, Herpen G Van, Kors JA, Kingma JH, Stricker BHC. Drug-Induced Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11).
20. Treatment. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
21. Guyton A. Hemostasia e coagulação sanguínea. *Tratado de Fisiologia Médica.*
22. Slørdal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety.* 2006. p. 567-86.
23. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7(Supplement 7):vii155-66.
24. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol* órgão Of da Soc Port Cardiol. 2013 May;32(5):395-409.
25. Kilmas J. Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management. In: Veselka J, editor. *Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management* [Internet]. InTech; 2012 [cited 2015 Apr 10]. Available from:

<http://www.intechopen.com/books/cardiomyopathies-from-basic-research-to-clinical-management>

26. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7(Supplement 7):vii173-9.
27. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5(Supplement 5):v277-82.
28. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014 Jun;16(6):315.
29. Brink R Van Den, Guchelaar H. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:181-91.
30. The Cardiotoxicity of Cancer-Related Drug Therapies. Disponível em: <http://www.uspharmacist.com/content/d/feature/c/46623/>. Acedido a 26 de Dezembro de 2014.
31. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Nov;7(4):214-20.
32. Alexieva B, Sainova I, Pavlova V, Markova TZ, Valkova I, Nikolova E. Insights into mechanisms of doxorubicin cardiotoxicity. *J Physiol Pharmacol*. 2014;4(3):342-8.
33. Blaes AH, Gaillard P, Peterson B a, Yee D, Virnig B. Angiotensin converting enzyme inhibitors may be protective against cardiac complications following anthracycline chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul;122(2):585-90.
34. Koka S, Kukreja RC. Attenuation of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity by Tadalafil: A Long Acting Phosphodiesterase-5 Inhibitor. *Mol Cell Pharmacol*. 2010 Jan;2(5):173-8.
35. Maruyama S, Shibata R, Ohashi K, Ohashi T, Daida H, Walsh K, et al. Adiponectin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through Akt protein-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2011 Sep 16;286(37):32790-800.
36. De Gregorio C, Potenza G, Ferraro G. Effectiveness of the combination therapy with lisinopril, ivabradine and multivitamin supplementation in anthracycline-induced severe cardiotoxicity. *Int J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2014 Oct 20;176(3):1374-6.

37. Atalay F, Gulmez O, Ozsancak Ugurlu A. Cardiotoxicity following cyclophosphamidetherapy: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Jan;8(1):252.
38. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *J Investig Med High Impact Case Reports*. 2013 Jan 1;1(1).
39. Ryberg M. Cardiovascular toxicities of biological therapies. *Semin Oncol*. Elsevier Inc.; 2013 Apr;40(2):168-77.
40. Patanè S. Cardiotoxicity: trastuzumab and cancer survivors. *Int J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2014 Dec 15;177(2):554-6.
41. Hedhli N, Russell KS. Cardiotoxicity of molecularly targeted agents. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Nov;7(4):221-33.
42. Ewer MS, Vooletich MT, Durand J-B, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7820-6.
43. Lenihan DJ. Statins in preparation for chemotherapy: “do these medications help your fitness for battle?”. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2012 Dec 11;60(23):2391-2.
44. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2013 Jan 22;61(3):267-74.
45. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*. 2010 Jan 8;106(1):21-34.
46. Harbin M, Turgeon R, Kolber M. Tools for Practice Cardiovascular safety of NSAIDs. *Can Fam Physician*. 2014;60:e166.
47. Roubille C, Martel-Pelletier J, Davy J-M, Haraoui B, Pelletier J-P. Cardiovascular Adverse Effects of Anti-Inflammatory Drugs. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013 Jan 1;12(1):55-67.
48. Ong HT, Ong LM, Tan TE, Chean KY. Cardiovascular effects of common analgesics. *Med J Malaysia*. 2013 Apr;68(2):189-94.
49. Fung S-L, Chau C-H, Yew W-W. Cardiovascular adverse effects during itraconazole therapy. *Eur Respir J*. 2008 Jul;32(1):240.

50. Cleary JD, Stover KR, Farley J, Daley W, Kyle PB, Hosler J. Cardiac Toxicity of Azole Antifungals. *Pharmacol Pharm.* 2013;04(03):362-8.
51. Vollenbroich R, Maeder MT, Weilenmann D. Congestive heart failure related to antifungal therapy with itraconazole. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2014 Mar;172(1):e170-1.
52. Paleiron N, Bizien N, Vinsonneau U, Andre M, Grassin F. Insuffisance cardiaque aigue sous itraconazole. *Rev Mal Respir.* 2011 Mar;28(3):352-4.
53. SPORANOX ® (itraconazole) Capsules. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020083s048s049s050lbl.pdf. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.
54. Moysakis I, Vassilakopoulos TP, Sipsas N V, Perakis A, Petrou A, Kosmas N, et al. Reversible dilated cardiomyopathy associated with amphotericin B treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 May;25(5):444-7.
55. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. *Prontuário Terapêutico.* 11ª edição. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério Saúde, De; 2012.
56. Chen X, Yang L, Zhai S. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients prescribed rosiglitazone or pioglitazone: a meta-analysis of retrospective cohort studies. *Chin Med J (Engl).* 2012 Dec;125(23):4301-6.
57. Filion KB, Joseph L, Boivin J-F, Suissa S, Brophy JM. Thiazolidinediones and the risk of incident congestive heart failure among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Aug;20(8):785-96.
58. Khalaf KI, Taegtmeyer H. After avandia: the use of antidiabetic drugs in patients with heart failure. *Tex Heart Inst J.* 2012 Jan;39(2):174-8.
59. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2011 Jan;342:d1309.
60. Zapolski T, Wysokiński A. Safety of pharmacotherapy of osteoporosis in cardiology patients. *Cardiol J.* 2010 Jan;17(4):335-43.

61. Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, van Veenhuizen D, Arvis P. Update on the cardiac safety of moxifloxacin. *Curr Drug Saf*. 2012 Apr;7(2):149-63.
62. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010 Sep;65(9):631-40.
63. Wisialowski T, Crimin K, Engtrakul J, Donnell JO, Fermini B, Fossa AA. Differentiation of Arrhythmia Risk of the Antibacterials Moxifloxacin , Erythromycin , and Telithromycin Based on Analysis of Monophasic Action Potential Duration Alternans and Cardiac Instability. *J Pharmacol*. 2006;318(1):352-9.
64. Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43(12):1603-11.
65. Bolognesi M, Bolognesi D. Ciprofloxacin-induced paroxysmal atrial fibrillation. *OA Case Reports*. 2014;1-3.
66. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W (Coordenador), et al. Medicamentos anti-infecciosos. *Prontuário Terapêutico*. 11^a edição. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde; 2013.
67. Hennessy S, Leonard CE, Newcomb C, Kimmel SE, Bilker WB. Cisapride and ventricular arrhythmia. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Oct;66(3):375-85.
68. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Apr;35(7):745-67.
69. Resumo das características do medicamento Motilium. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5741&tipo_doc=rcm. Acedido a 26 de Dezembro de 2014.
70. Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde Medicamentos contendo Domperidona: novas recomendações para minimizar o risco cardíaco, Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_S. Acedido 28 de Dezembro de 2014.
71. EMA. PRAC recommends restricting use of domperidone. 2014;44(March):14-6.
72. Circular Informativa n.º109/CD/8.1.7 de 28 de Abril de 2014, Domperidona - Restrições de Utilização.

73. Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;73(3):411-21.
74. Resumo das características do medicamento Lanoxin. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4892&tipo_doc=rcm. Acedido 28 de Dezembro de 2014. 2011.
75. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W (Coordenador), et al. Antiarrítmicos. Pontuário Terapêutico. 11^a edição. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde; 2013.
76. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W (Coordenador), et al. Antiasmáticos e broncodilatadores. Pontuário Terapêutico. 11^a edição. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde; 2013.
77. Resumo das características do medicamento Atarax. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=654&tipo_doc=rcm. Acedido a 26 de Dezembro de 2014.
78. Circular Informativa n.º 116/CD/8.1.7. 09 de Maio de 2014, Hidroxizina - Início da Revisão de Segurança.
79. Circular Informativa n.º 054/CD/8.1.7. 27 de Março de 2015, Hidroxizina - Restrições de Utilização.
80. Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, et al. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *J Geriatr Cardiol*. 2011 Dec;8(4):243-53.
81. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs*. 2013 Apr;27(4):249-57.
82. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Feb;8(2):114-26.

83. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol Res Pract.* 2014 Jan;2014:273060.
84. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol.* 2008 Jan;23 Suppl 1:3-14.
85. Layland JJ, Liew D, Prior DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. *Med J Aust.* 2009 Feb 16;190(4):190-2.
86. Dippenaar J. Local anaesthetic toxicity. *South African J Anaesth Analg.* 2007;13(3):23-8.
87. Morcos E. Cardiovascular toxicity of local anesthetics. *Pharmacology.* 2004;
88. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014 Jan;15:47.
89. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, Lambrecht G. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil- or capecitabine-induced cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer.* Elsevier; 2013 Mar;12(1):8-14.
90. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol.* Elsevier Ireland Ltd; 2015 Jan;93(1):28-35.
91. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr.* 2008;19(2):102-7.
92. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int.* 2014 Feb;25(2):737-45.
93. Resumo das características do medicamento Protelos. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf. Acedido a 26 de Dezembro de 2014.

Capítulo II - Estágio curricular em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Serve este relatório para retratar o meu estágio nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Um estágio com a duração de oito semanas, durante as quais tive a oportunidade de integrar e acompanhar uma equipa de farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica e assistentes operacionais, participando em todos sectores afetos a este serviço. Este estágio permitiu-me aplicar e enriquecer os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação e contactar com uma das realidades da profissão farmacêutica.

Farmácia hospitalar é a designação dada ao conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em instalações hospitalares através dos SF. Estes possuem autonomia técnica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração (1).

Aos SF cabe a seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, o seu aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos, sendo o mesmo aplicável aos medicamentos experimentais. São ainda funções deste serviço a produção de medicamentos, análise de matérias-primas e produtos acabados, a participação em Comissões Técnicas, a Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos, a colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos, a participação nos Ensaio Clínicos, a colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica e sua preparação, a Informação de Medicamentos e ainda o desenvolvimento de ações de formação (2).

2. Gestão e logística

O principal objetivo da logística é a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes com a melhor utilização dos recursos disponíveis. Esta deve ser integrada em todo o circuito do medicamento desde a seleção até ao consumo, promovendo a eficiência e eliminando o desperdício.

Cabe ao sector da logística a responsabilidade pelas várias fases da gestão do medicamento, nomeadamente a seleção, a aquisição, a receção, o armazenamento e a distribuição, não contando com a distribuição individual em dose unitária, a distribuição em ambulatório e os circuitos especiais de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e hemoderivados (2).

Entre as funções do farmacêutico neste sector, destaca-se a elaboração diária, por via eletrónica, de pedidos de compra (as respetivas notas de encomenda são da responsabilidade do serviço de aprovisionamento), com base na lista de artigos que atingiu (ou já se encontra

abaixo) do ponto de encomenda; o preenchimento dos documentos necessários no caso de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas; a gestão da obtenção ou concessão de empréstimos entre hospitais sempre que necessário e posterior regularização; a instrução dos processos para obtenção de autorização de utilização especial (AUE) para se proceder a importação de Medicamentos; a elaboração de estimativas de consumo, avaliando tendências (com base na média de consumo mensal do ano em curso e no consumo do mês anterior); o estabelecimento e atualização periódica dos diversos parâmetros de gestão de *stocks* (*stock* de segurança, ponto de encomenda, quantidade económica de encomenda, *stock* máximo, etc.); e o acompanhamento de negociações e parcerias com a Indústria Farmacêutica, fornecendo elementos à comissão de farmácia e terapêutica (CFT) e ao conselho de administração (CA).

2.1. Seleção de medicamentos

A nível hospitalar a seleção de medicamentos é indispensável devido à grande diversidade de princípios ativos e apresentações comerciais, tornando-se assim essencial a existência de um Guia Farmacoterapêutico adaptado ao hospital.

No CHCB, a seleção dos medicamentos está a cargo da CFT, e tem por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as necessidades internas. O farmacêutico hospitalar, como membro desta comissão, colabora na seleção dos medicamentos a incluir ou excluir do Guia Farmacoterapêutico.

2.2 Aquisição de medicamentos

A aquisição da grande parte dos medicamentos é feita com base nos contratos públicos de aprovisionamento celebrados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), sendo utilizado o Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde. Os concursos centralizados do SPMS contribuem para a racionalização das aquisições pois permitem a obtenção de bens e serviços em condições mais vantajosas e a simplificação do trabalho administrativo das instituições.

2.3 Receção e conferência

Durante o estágio tive oportunidade de participar na receção e conferência das encomendas. A receção é feita por um técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT) e por um representante do sector de aprovisionamento que conferem quantitativa e qualitativamente os produtos com a guia de receção. Após a conferência, os produtos são encaminhados para o armazém central.

Na receção, o objetivo é monitorizar o número de não conformidades detetadas, e na conferência, o objetivo é diminuir o número de não conformidades na entrada de medicamentos.

2.4 Armazenamento

O armazenamento deve ser feito de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos (2).

Os SF do CHCB possuem um armazém central (10) que fornece produtos aos restantes armazéns após pedido de reposição de *stock* ou após transferência direta. Os armazéns dependentes do armazém 10 são: armazém do Hospital do Fundão (11), armazém da dose unitária (12), armazém da farmacotecnia (armazém 13), *Pyxis* do bloco operatório (14), *Pyxis* da urgência pediátrica (15), *Pyxis* da urgência geral (17) e armazém do ambulatório (20).

No armazém 10 os medicamentos encontram-se organizados em diferentes grupos: medicamentos gerais, leites para o serviço de pediatria, contraceptivos, hemoderivados, estomatologia, medicamentos com saída em ambulatório, antibióticos, tuberculoestáticos, material de penso, colírios e anestésicos. Existe ainda um armário à parte para armazenamento dos citotóxicos, outro para alimentação entérica e parentérica, um cofre fechado para os MEP, um outro armário para os medicamentos em ensaios clínicos, e um grande armário para arrumar os medicamentos que não cabem nas prateleiras. Para além destes, há ainda um conjunto de gavetas onde estão arrumados aqueles medicamentos com maior rotatividade.

Fora do armazém 10 existe ainda uma sala para armazenamento de desinfetantes, duas salas para injetáveis de grande volume, outra para os inflamáveis e ainda uma câmara frigorífica para armazenar aqueles medicamentos que requerem refrigeração. A sala dos inflamáveis tem algumas particularidades: é revestida de material resistente ao fogo, o chão é impermeável, tem barreira de contenção, apresenta também um sistema de ventilação e deteção de fumos, extintor e instalação elétrica antideflagrante (impede que haja um foco de incêndio) e a porta que dá acesso à sala de inflamáveis possui também a particularidade de abrir unicamente para o lado de fora da sala e ser à prova de fogo.

Nos armazéns, os produtos estão armazenados por ordem alfabética da denominação comum internacional (DCI) e identificados com código de barras. Para aqueles medicamentos que não contêm toda a informação necessária para distribuição em dose unitária, é feita a rotulagem cuja responsabilidade é dos assistentes operacionais. Cada medicamento é arrumado de acordo com regra FEFO (*first expire, first out*) onde os de prazo de validade mais curto são colocados à frente para serem consumidos em primeiro lugar.

Os SF do CHCB, com o intuito de diminuir os erros no circuito do medicamento, criaram uma sinalética a ser usada no armazenamento. Durante o estágio vi que para o mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes e armazenado na mesma gaveta, utilizam-se cores indicativas de dosagem: vermelho (dosagem mais alta), amarelo (dosagem intermédia) e verde (dosagem mais baixa). Tal como, os medicamentos definidos como potencialmente perigosos e de elevado risco para o doente são sinalizados com o sinal de perigo. Os medicamentos com embalagens idênticas quando armazenadas na mesma gaveta, ou lado a lado na prateleira são sinalizados com o sinal rodoviário de “STOP” e nos fármacos

com nomes idênticos, denominados LASA (“*look-alike, sound-alike*”), a porção do nome que difere é enfatizada em letras maiúsculas (“*tall man letters*”).

Quanto aos indicadores de qualidade do armazenamento, tem como objetivos diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 10.

No que diz respeito ao controlo dos prazos de validade, este é feito mensalmente para todos os armazéns através de auditorias qualitativas nas quais se verifica a existência de artigos cuja validade termina dentro de quatro meses. Caso existam produtos em tais circunstâncias é feita uma lista pelo TDT, a qual é enviada posteriormente ao farmacêutico responsável pelo sector da logística para que analise se o produto ainda é passível de ser consumido. Se tal não for possível, os laboratórios devem ser contactados para acordar uma possível troca ou crédito, contactar outros hospitais com consumo previsível desses produtos ou em último caso a necessidade de abate ao *stock*.

Para além das auditorias qualitativas, também se fazem diariamente auditorias quantitativas, nas quais se procede à conferência do *stock* de artigos incidindo com maior frequência no grupo A (3 em 3 semanas) e B (mensalmente) e com menor no grupo C (2 em 2 meses). Posteriormente, compara-se o resultado da contagem com o *stock* informático, proporcionando desta forma uma gestão pormenorizada dos produtos e despistando possíveis erros. O controlo nas enfermarias deve ser feito trimestralmente (3). Durante o estágio pude armazenar produtos, conferir *stocks* diariamente, bem como verificar os prazos de validade.

3. Distribuição

Os SF fazem a distribuição de medicamentos através de metodologia e circuitos próprios o que 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 (2).

No CHCB utiliza-se o sistema de “distribuição tradicional”, o sistema de reposição de *stocks* nivelados, a distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*, a distribuição em dose unitária e a distribuição afeta ao sector de ambulatório, os quais se efetuam a partir do armazém central dos SF para os armazéns periféricos e para os serviços utilizadores.

3.1 Distribuição clássica

As requisições são feitas por via eletrónica pelos serviços clínicos aos SF, sendo atendidos apenas os pedidos feitos até às 14h do próprio dia, caso contrário só são satisfeitos no dia seguinte. Estes pedidos são da responsabilidade dos enfermeiros e são feitos de acordo com os *stocks* predefinidos. Depois de se preparar os pedidos, estes são transportados para os respetivos serviços clínicos por um assistente operacional (AO).

Este tipo de distribuição é feito para todos os *stocks* de apoio à dose unitária existentes nas enfermarias com internamento, consultas externas, serviços de apoio clínico,

hospital de dia, injetáveis de grande volume, pomadas e cremes de uso geral, desinfetantes, entre outros. No entanto, para os serviços de Medicina e Cirurgia, um TDT desloca-se ao serviço com um *personal digital assistant* (PDA), regista as existências e é automaticamente gerada uma guia de reposição, sendo assim um circuito fechado cuja responsabilidade é totalmente dos SF.

A entrega dos pedidos fica a cargo do AO que, no impresso onde foram registadas as requisições, coloca a data de entrega, assina e a pessoa que recebe os pedidos também assina este impresso. Caso algum dos produtos seja termolábil coloca-se o produto numa prateleira específica dentro da câmara frigorífica, devidamente identificado com o serviço para onde foi requisitado e coloca-se uma etiqueta consoante a necessidade de armazenar sempre no frigorífico, ou apenas armazenar no frigorífico até à sua abertura.

Durante o período que passei no armazém tive a oportunidade de preparar diariamente a medicação a ser enviada para os diferentes serviços, que depois eram conferidos por um TDT.

3.2 Distribuição por reposição de stocks nivelados

Neste tipo de distribuição a reposição é feita em carros onde existem compartimentos para armazenar os medicamentos. Nestes compartimentos está indicado o número de unidades de cada medicamento que devem constar, sendo a reposição feita até este nível. Esta reposição dos medicamentos nos carros é realizada com recurso a um PDA que permite dar saída imediata dos produtos do armazém no sistema informático. O controlo dos prazos de validade para cada medicamento presente em cada carro é efetuado mensalmente.

No CHCB existem carros de reposição para os serviços de Neonatologia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Obstétrica, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). A reposição de *stocks* destes carros tem dias predefinidos. Na distribuição por níveis, o objetivo é diminuir o número de reclamações.

Durante o estágio tive oportunidade de repor estes *stocks* por exemplo da UCI e da urgência obstétrica.

3.3 Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*

Os *Pyxis* são dispositivos de dispensa de medicamentos semiautomáticos com *stock* definido, tanto qualitativa, como quantitativamente entre o Farmacêutico responsável pela logística, enfermeiro-chefe e o diretor de serviço de cada unidade, bem como as atualizações que vão sendo efetuadas. Deve ser estabelecido um *stock* máximo, um *stock* mínimo, e uma periodicidade de reposição, tendo em conta o perfil de consumo de cada unidade. Estes dispositivos permitem reduzir o tempo para administração da primeira dose (medicação próxima dos serviços), fornecendo um acesso fácil e rápido aos medicamentos.

O CHCB dispõe deste sistema para os seguintes serviços: bloco operatório, urgência do serviço de observação, urgência geral e urgência pediátrica. Sempre que um medicamento é removido do *Pyxis* por um membro da equipa de enfermagem, é gerado um consumo. É importante referir que mensalmente é emitida uma lista de medicamentos cuja validade esteja prestes a expirar, sendo estes medicamentos posteriormente recolhidos. Ao longo do estágio pude visitar todos os *Pyxis* e auxiliar na reposição destes *stocks*.

3.4 Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

A distribuição de medicamentos é sempre da responsabilidade de um farmacêutico hospitalar que terá que validar todas as prescrições médicas. Neste sistema de distribuição os medicamentos são distribuídos diariamente em dose individual unitária para um período de 24h; é assim conseguido um aumento da segurança no circuito do medicamento e redução dos desperdícios; permite ainda racionalizar melhor a terapêutica e atribuir mais corretamente os custos; permite ainda diminuir os riscos de interações e permite que os enfermeiros dediquem mais tempo ao cuidado do tempo. O desejável é que os SF laborem de forma contínua, 24h/24h mas se assim não for, podem de ser distribuídos medicamentos para 48 ou 72h (2).

A DIDDU tem início com a chegada das prescrições médicas aos SF por via informática (maioria dos serviços) ou por via manual (caso da UCI e da UAVC devido a incompatibilidades dos sistemas informáticos, ou por médicos autorizados a prescrever em papel). As prescrições manuais são transcritas para o sistema informático e, tal como as que foram *feitas on-line*, são interpretadas e validadas pelo farmacêutico. É preferível a prescrição informatizada pois minimiza os erros relativos à interpretação e aumenta a qualidade e quantidade de informação a disponibilizar pelo médico na prescrição.

Durante o estágio tive oportunidade de auxiliar os farmacêuticos na transcrição das prescrições manuais e pude acompanhar todo o processo de validação onde é necessário ter atenção a possíveis interações medicamentosas, duplicações de terapêutica, posologias/doses inadequadas, alergias, compatibilidades com fluidos de diluição. Pude consultar o Manual de Injetáveis elaborado pelo CHCB para calcular o número de ampolas de amiodarona que são necessárias diluir em determinado volume de fluido, para ser administrado a determinada velocidade de perfusão, de modo a perfazer a dose prescrita pelo médico. Também consultei o FHNM para conseguir converter uma prescrição em mmol /mEq para mg e saber assim que quantidade enviar.

Ainda durante a validação, o farmacêutico assegura-se do cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do CHCB e controla a prescrição de antibióticos que necessitem de justificação de prescrição por serem de última linha e/ou de custo elevado (como é o caso do linezolid e do imipenem). É ainda avaliada a possibilidade de transição de formulações IV para orais com vista à redução de custos e conforto do doente.

Após a validação das prescrições são gerados os perfis farmacoterapêuticos dos doentes internados em cada serviço clínico que são enviados para os equipamentos

semiautomáticos *Kardex* e FDS e impressos para serem preparados. Estes equipamentos auxiliam na preparação, na redução de erros e no tempo destinado a esta tarefa, melhorando a qualidade do trabalho executado e racionalizando os diversos *stocks* nas unidades de internamento (2). O *Kardex* efetua a dispensa por princípio ativo, e indica qual o tabuleiro e gaveta que o TDT deve ir retirar o medicamento, bem como as quantidades necessárias. Ao contrário do *Kardex*, o FDS efetua a dispensa por doente (cama), conforme constam nos perfis, e não por princípio ativo. Este equipamento encontra-se numa sala própria afeta ao reembalagem de formas orais sólidas. A medicação sai reembalada em mangas identificadas inicialmente com o nome do doente e o serviço no qual está internado.

A preparação da medicação para cada serviço clínico é feita pelos TDT em sala própria para o efeito que conta com *stock* de apoio (armazém 12). Os medicamentos para cada doente são colocados em gavetas individuais organizadas em módulos, sendo que cada gaveta tem quatro divisórias que correspondem respetivamente à medicação da manhã, tarde, noite e SOS. Cada gaveta está devidamente identificada com o nome completo do doente, número da cama, número de processo, data de nascimento, o serviço onde se encontra internado e a data a que se destina a medicação. Para uma correta identificação é necessário o nome completo e número de processo ou data de nascimento. Apenas um critério não é válido. É ainda de referir que cada embalagem unitária de medicamento é identificada pelo nome, dosagem, prazo de validade e o lote de fabrico, tal como é referido no Manual de Boas Práticas (4). Os medicamentos que não cabem nas gavetas são enviados para os serviços em caixas de plásticos identificadas com o serviço e a data a que se destinam e seladas. Cada medicamento que vai nestas caixas vai também devidamente identificado.

De seguida, tanto os módulos como as caixas, são conferidas pelo farmacêutico na sala de validação. Durante a conferência, caso se encontrem erros estes são corrigidos e registados como não conformidades. O objetivo de qualidade desta área é a diminuição do número de erros de medicação distribuída que é avaliado mensalmente. Eu tive a oportunidade de participar nesta conferência e registo de não conformidades.

Após a conferência, um assistente operacional afeto aos serviços farmacêuticos é encarregue de transportar a medicação aos respetivos serviços a uma hora estipulada para cada serviço, acordada com o diretor de serviço e com o enfermeiro chefe. Para esta atividade existe um indicador de qualidade: o cumprimento do horário de entrega, que é avaliado trimestralmente. Enquanto a medicação não é entregue nos serviços, podem ser feitas as alterações às prescrições, altas, mudanças de cama ou serviço, nas quais tive também oportunidade de participar. Estas foram novamente conferidas por um farmacêutico. Quando estas alterações ocorrem antes dos módulos irem para os serviços, as gavetas são imediatamente alteradas, mas caso já tenha passado o horário da entrega, cabe aos enfermeiros fazer o pedido informaticamente em nome do doente, o chamado “pedido urgente”. Os pedidos urgentes, nos quais também tive oportunidade de participar, são enviados em caixa própria, em transportes agendados, ou vem um assistente operacional do

serviço clínico buscá-los à farmácia, sendo que os medicamentos vão dentro de saco transparente devidamente identificado.

Todas as manhãs é feita o inventário do *stock* de apoio à dose unitária, do *Kardex* e do FDS, contagem esta que é depois confrontada com a do sistema informático. É calculada a diferença e caso exista pode dever-se a erros na imputação ou revertências. Aqui os indicadores de qualidade são: diminuir o número de regularizações efetuadas que é avaliado mensalmente, e monitorizar o número de não conformidades no armazenamento. Estas não conformidades podem corresponder a medicamentos fora de prazo, ou que estejam armazenados na gaveta errada.

Uma boa prática em segurança do doente, desenvolvida no CHCB é a reconciliação da terapêutica. Esta solução é importante em especial para a prevenção de erros de medicação que permite evitar, entre outras situações, sobreposições e interações de medicamentos que podem surgir entre a medicação do domicílio e a prescrita em meio hospitalar (5). É desenvolvido um cartão de medicação através do sistema informático que é entregue ao doente no momento da alta ou consulta que contém a identificação do doente e do hospital, o motivo do internamento e a tabela de medicação atualizada. Esta tabela possui vários campos a serem preenchidos pelo médico e pelo farmacêutico (nome genérico e nome comercial, efeito/objetivo terapêutico, dosagem, forma farmacêutica, horário de administração (toma), duração do tratamento e observações). Há ainda outro campo com a medicação que o doente já não deverá tomar.

Por forma a melhorar a segurança da medicação de alto risco (6) tornou-se necessário identificar e conhecer os medicamentos perigosos, aqueles com embalagens idênticas, com dosagens diferentes, com nomes parecidos e utilizar etiquetas adicionais para reconhecê-los e diferenciá-los.

Para medicamentos disponíveis em dosagens diferentes e armazenados nas mesmas gavetas utilizam-se cores indicativas da dosagem tipo semáforo (verde - dosagem mais baixa; laranja - dosagem intermédia; vermelho - dosagem mais elevada). Os medicamentos potencialmente perigosos para o doente estão sinalizados com o sinal de perigo. Todas as ampolas que não podem ser administradas por injeção direta têm uma etiqueta de “diluição obrigatória”. Os eletrólitos estão armazenados separadamente dos restantes fármacos, em armário fechado e encontram-se apenas disponíveis nos serviços de UCI, AVC, neonatologia, bloco operatório, urgência geral, pediátrica e obstétrica. Para aqueles que têm nomes semelhantes, a parte que é diferente é escrita em maiúsculas (*tall man letters*) e sublinhada (7). A *Joint Commission* promove o uso desta estratégia. Aqueles que têm embalagens idênticas estão identificados com sinal de STOP quando estão armazenados na proximidade um do outro. Nas cassetes, os doentes com nomes idênticos também estão sinalizados. As ampolas que não serão utilizadas na totalidade estão identificadas com etiqueta amarela indicando “dose parcial” para alertar o enfermeiro na altura da administração. No âmbito da segurança do medicamento são realizadas auditorias aos serviços.

3.5 Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e MEP)

3.5.1 Setor de ambulatório

Atualmente, devido à evolução da tecnologia do medicamento, um grande número de doentes pode fazer os seus tratamentos em regime de ambulatório, o que trás algumas vantagens, tais como: redução dos custos relacionados com o internamento, redução dos riscos inerentes a um internamento (ex: infeções nosocomiais) e a possibilidade do doente continuar o tratamento no seio familiar (2).

Os medicamentos dispensados a doentes em regime ambulatório pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), são medicamentos cujo fornecimento não pode ser assegurado pelas farmácias comunitárias, ou aqueles para os quais há uma maior necessidade de vigilância e controlo. Tal vigilância e controlo são necessários devido às características próprias das várias doenças, à potencial toxicidade dos fármacos e, muitas vezes, ao seu elevado custo. Há que ter em conta que a comparticipação de certos medicamentos só é de 100% se estes forem dispensados pelos SFH (2)(4).

O sector de ambulatório do CHCB é responsável tanto pela distribuição a doentes em ambulatório como pela distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial, que é o caso dos hemoderivados e dos MEP. Existem dois farmacêuticos que estão responsáveis pela cedência de medicação e respetiva informação e aconselhamento personalizado, assim quando um vai aos serviços clínicos, há sempre o outro para assegurar o atendimento.

A dispensa dos medicamentos é feita numa sala própria para o efeito, que se encontra separada do resto da farmácia e tem saída para o exterior dos SF. Esta sala tem as condições adequadas para a dispensa e armazenamento dos medicamentos (recursos materiais e tecnológicos, boa iluminação, controlos de temperatura e humidade), o que vai de encontro ao proposto no Manual de Farmácia Hospitalar (2).

Os medicamentos que necessitam ser conservados a baixas temperaturas encontram-se nos frigoríficos, os MEP em cofres de dupla fechadura, e os restantes estão organizados noutra armário por ordem alfabética. O ambulatório possui ainda um *robot* de dispensa automática (*Consis*) ligado ao sistema informático. Os medicamentos do *Concis* são dispensados por caixa.

Para o bom funcionamento deste sector é necessária a existência de um sistema informático adequado que permita manter informação atualizada (medicamentos dispensados, médicos prescritores, reações adversas, custos). A confidencialidade de dados é sempre garantida (4).

Também são recebidas receitas em papel e, neste caso, têm que ser transcritas primeiro para o sistema informático. A cada medicamento dispensado, é feita uma imputação de consumo que vai relacionar os consumos com as existências permitindo uma gestão eficaz

do *stock*. A reposição deste *stock* é feita semanalmente através de um pedido ao armazém central. Durante este estágio tive oportunidade de fazer esta reposição.

3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

Os SF do CHCB efetuam a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório, provenientes das consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta e ainda, em casos excepcionais, a doentes atendidos no serviço de urgência do CHCB.

Esta dispensa compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação (artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas, doente insuficientes crónicos, Insuficiência renal crónica, HIV, esclerose lateral amiotrófica, Hepatite C, Esclerose Múltipla, Doença de *Cronh*, planeamento familiar, erro congénito de metabolismo, tratamento dor oncológica e não oncológica e tratamento de coagulopatias congénitas) ou autorizado pelo Conselho de Administração (hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave, VIH/ SIDA (outros anti-infecciosos), entre outros (xaropes, papéis, colírios fortificados, AUE)). Podem também ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, ao abrigo do despacho nº 18419/2010, de 2 de Dezembro (8).

Quanto à dispensa propriamente dita, esta realiza-se mediante prescrição médica que pode ser em papel ou *on-line*. Nesta prescrição tem que constar a identificação do doente e número de beneficiário, identificação do médico prescritor, data de emissão, designação dos medicamentos por DCI, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica. Os medicamentos apenas são dispensados para um mês (assegura stocks a nível de armazém, minimiza o impacto económico e garante um maior controlo da adesão à terapêutica), exceto os contraceptivos que podem ser dispensados para três meses. Sempre que a duração do tratamento seja superior a um mês, são efetuadas dispensas parcelares, correspondendo cada dispensa a um mês de tratamento. Apesar de eu não ter participado ativamente na dispensa, estive sempre ao lado do farmacêutico a acompanhar todo o processo.

Para os doentes de ambulatório que vivam a mais de 25km do hospital, os medicamentos podem ser enviados pelo correio, para um período de dois meses. No entanto só são enviados aqueles de baixo valor económico (inferior a 50€) que não necessitem de condições especiais de armazenamento (refrigeração). Eu tive também oportunidade de colocar a medicação no correio juntamente com uma carta a avisar que era o último envio, caso fosse o caso.

Na primeira dispensa deve ser sempre o utente a levantar a medicação, nas subsequentes já pode ser outra pessoa, desde que apresente a sua identificação e a do utente. Junto com a medicação é entregue um folheto informativo simplificado e um termo de responsabilidade, como refere a circular normativa N.º 01/CD/2012 de 30/11/2012 (9). A

informação contida no folheto é também transmitida verbalmente ou ainda se podem utilizar pictogramas para melhor compreensão. Por forma a consciencializar os doentes e promover a sua adesão à terapêutica é emitido um documento com o custo do fármaco, isto para terapêuticas com custos superiores a 200 euros.

Após a dispensa, o farmacêutico deve proceder ao registo informático da medicação dispensada introduzindo, no processo informático do doente, os seguintes elementos: designação dos medicamentos, dosagem, forma farmacêutica, número de unidades dispensadas e respetivo lote. Eu pude fazer as imputações com supervisão de um farmacêutico. É ainda necessário identificar o episódio no qual o medicamento foi prescrito, o médico prescriptor e atribuir o respetivo centro de custo. O próprio sistema informático atribui um número de imputação correspondente a cada cedência. Quando as receitas são em papel, o doente ou seu representante tem que assinar, assim como o farmacêutico. Nas receitas *on-line*, é registado no campo das observações a data da dispensa e o nome da pessoa que levantou a medicação e o nº do seu cartão de identificação, isto também de acordo com o descrito na circular normativa N.º 01/CD/2012 de 30/11/2012 (9).

Todas as cedências de medicação são conferidas no dia seguinte à dispensa pelo farmacêutico, que tem em conta o medicamento e quantidade cedida, centro de custo ao qual se imputou a medicação, o lote e número de imputação. Tive também oportunidade de ajudar o farmacêutico nas conferências. Para cada especialidade existe um *dossier* correspondente, no qual são arquivadas as receitas em papel, com exceção dos medicamentos incluídos nas “autorizações caso a caso” cujo arquivo é feito num *dossier* à parte. Estas “autorizações caso a caso” destinam-se a fármacos de última linha cuja utilização está sujeita à autorização da CFT. Pude também arquivar estas receitas parcialmente dispensadas, por ordem alfabética.

Os farmacêuticos responsáveis pelo sector de ambulatório fazem sempre o seguimento farmacoterapêutico, mas de uma forma mais apertada aos doentes de esclerose múltipla, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica, entre outros, visando uma maior vigilância e controle de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico. Caso seja detetado um doente não aderente, o farmacêutico reporta ao médico prescriptor em impresso próprio. Eu tive a oportunidade de ver como se faz esta notificação.

Outra responsabilidade do farmacêutico de ambulatório é o envio para a faturação de todo o receituário faturável, isto é, de todo o receituário em que a responsabilidade pelos encargos couber legal ou contratualmente a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada (3).

No que diz respeito à gestão de qualidade, este sector possui como indicadores: o aumento do número de folhetos informativos disponíveis para fornecer aos utentes aquando da dispensa, a monitorização do número de erros na dispensa (no medicamento ou na dosagem) e da correta imputação aos centros de custo. Ainda possui como objetivo a

diminuição do número de regularizações efetuadas no armazém 20, aquando das contagens de *stock*.

Ainda neste setor fiz uma pequena apresentação oral sobre a terapia endócrina do cancro da mama (Anexo 1).

3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Hemoderivados, MEP e talidomida

Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados possuem uma distribuição sujeita a um controlo rigoroso devido ao elevado risco de contaminação ou de transmissão de doenças infecto-contagiosas. Todos os boletins analíticos e certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, e que são exigidos em todas as aquisições, são arquivados de acordo com a legislação (8).

A requisição, distribuição e administração deste tipo de medicamentos está regulamentada pelo Despacho nº 1051/2000, de 14 de Setembro (DR, 2ª Série, nº251, de 30 de Outubro de 2000) (10).

Os SF distribuem hemoderivados para os serviços clínicos e para os doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas. Os atos de requisição, distribuição e administração são registados em impressos próprios constituídos por duas vias: “Via Farmácia” e “Via Serviço” (Anexo 2). Para que possam ser dispensados, a “Via Farmácia” tem que ter o Quadro A (identificação do médico prescriptor e doente) e o Quadro B (requisição/justificação clínica) devidamente preenchidos pelo serviço requisitante. Após validação, o farmacêutico preenche o Quadro C (registo de distribuição) que inclui o nome do medicamento, dose, quantidade, lote e nº de certificação do INFARMED. Cada medicamento vai etiquetado com a identificação do doente e do serviço requisitante. O funcionário a quem é entregue o medicamento tem que assinar. Após imputação, é anotado na “Via Farmácia” o número de registo da imputação. Esta via é arquivada nos Serviços Farmacêuticos, enquanto que a “Via Serviço” é enviada junto com o medicamento e é arquivada no processo do doente, mas não sem antes ser preenchido o Quadro D (data de administração, hemoderivado / dose, quantidade administrada, lote / laboratório de origem, assinatura e número mecanográfico) pelo enfermeiro que vai administrar o medicamento. Sob supervisão do farmacêutico, eu pude preencher o Quadro C, etiquetar os medicamentos e imputá-los.

Quando termina o tratamento, se houver medicamentos que não tenham sido administrados, este tem que ser devolvidos aos SF num prazo de 24h.

Para proceder ao fecho do circuito, o farmacêutico dirige-se ao serviço clínico e consulta a “Via Serviço” para conferir o Quadro D no que diz respeito ao seu correto preenchimento. Eu tive a oportunidade de acompanhar O farmacêutico aos serviços para conferir o dito Quadro D.

Relativamente à qualidade, este sector da distribuição dos hemoderivados apresenta como indicadores: o aumento das auditorias e do conseqüente encerramento de circuitos nos serviços Cirurgia 1, Medicina 1, Medicina 2, Especialidades Cirúrgicas, Bloco Operatório e Urgência, dado serem os serviços onde manifestam maior número de não conformidades relativas a estes circuitos. Outro indicador de qualidade presente neste âmbito é a monitorização das devoluções de hemoderivados nas 24 horas seguintes à sua dispensa.

MEP

Por serem fármacos de janela terapêutica muito estreita e que predispõem a dependência física e psíquica, os MEP estão sujeitos a uma legislação especial definida no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (11).

Todas as cedências de MEP só podem de ser efetuadas após preenchimento dum impresso designado Anexo X da Imprensa Nacional-Casa da Moeda (Anexo 3), que tem que ser devidamente preenchido pelos enfermeiros, e assinado pelo Diretor do serviço para o qual o medicamento se destina. Cada requisição Anexo X só pode conter uma substância ativa, na qual o enfermeiro deve preencher a identificação do doente, processo clínico, dosagem, data de administração e assinatura de quem administrou.

Depois de validar a prescrição, o farmacêutico regista no Anexo X a quantidade fornecida e respetivo lote, assinando em como cedeu o medicamento. O enfermeiro ou assistente que recebe a medicação também tem que assinar. Após a dispensa, o original do impresso fica guardado nos SF e o duplicado segue com os MEP para o serviço ao qual foi feita a reposição. De seguida, o farmacêutico imputa informaticamente os medicamentos e regista os respetivos lotes, o que confere rastreabilidade.

Eu tive a oportunidade de imputar vários estupefacientes aos diferentes serviços requisitantes. Todas as requisições são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte e são depois entregues à assistente técnica que a cada três meses envia ao INFARMED uma relação dos estupefacientes usados e todos os movimentos (3).

Os SF do CHCB têm dois armazéns onde se encontram armazenados os estupefacientes e psicotrópicos. Em cada um destes armazéns, estes encontram-se guardados num armário metálico com dupla fechadura. Existe ainda um *stock* de MEP em cada serviço clínico que é definido de acordo com as necessidades deste, encontrando-se devidamente armazenados num sofre com dupla fechadura, ou nos *Pyxis* (caso do Bloco Operatório, Urgência Geral e Urgência Pediátrica).

Mensalmente, os farmacêuticos deslocam-se aos serviços clínicos para procederem à contagem dos MEP, verificar validades, podendo trocar os com validade mais curta por outros com validade mais longa, sendo que depois aqueles que têm validade mais curta são encaminhados para serviços que tenham uma maior rotatividade destes medicamentos, evitando-se assim o desperdício. Também acompanhei um farmacêutico aos serviços para fazer as contagens, verificar as validades e os lotes e os registos de pedidos de MEP.

Talidomida

A talidomida é utilizada como tratamento de primeira linha para doentes com mais de 65 anos com mieloma múltiplo não tratado ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia (3,12). No entanto, devido aos efeitos teratogénicos deste fármaco existe um programa de prevenção de gravidez que está incluído no plano de gestão de risco (3).

Existe uma regulamentação própria que rege a prescrição da talidomida. Todos os profissionais de saúde recebem o resumo das características do medicamento, um livro informativo que contém os passos a seguir para a prescrição e dispensa, um livro informativo e calendário de tratamento que é específico para cada grupo de risco, um formulário de início de tratamento também específico para cada grupo de risco, um formulário de autorização de prescrição, e um formulário para notificar qualquer efeito adverso que possa surgir. Existem três grupos de risco: mulheres com probabilidades de engravidar; mulheres sem probabilidades de engravidar; doentes de sexo masculino (3).

Para que se possa proceder a dispensa, em primeiro lugar, é necessário que o médico e o doente leiam, assinem e datem previamente o formulário de início de tratamento correspondente à categoria de risco. Seguidamente, o médico preenche o formulário de autorização de prescrição, constituído por um original e um duplicado, que será enviado para os SF para completar o preenchimento, e o calendário de tratamento do doente. Depois do farmacêutico verificar que tanto o formulário como o calendário foram corretamente preenchidos, então à dispensa, sendo o original arquivado nos SF e o duplicado enviado para o laboratório juntamente com uma nota de encomenda. É necessário referir que após a prescrição, a dispensa tem que ser feita num prazo de 7 dias (3).

4. Farmacotecnia

Muitos dos medicamentos comercializados não estão adequados a determinados grupos de doentes com necessidades específicas, requerem condições especiais de manipulação ou terão de ser submetidos a operações de reembalagem que garantam a sua correta utilização. Cabe assim aos farmacêuticos hospitalares colmatar estas lacunas.

Com o objetivo de responder às exigências colocadas, os serviços farmacêuticos têm necessidade de desenvolver várias atividades em diversas áreas. As preparações que se fazem atualmente, destinam-se essencialmente a doentes individuais e específicos (por exemplo fórmulas pediátricas). É também feita a reembalagem de doses unitárias sólidas e ainda são feitas preparações assépticas. Na área das preparações estéreis são preparados e manipulados grupos específicos de medicamentos, nomeadamente os medicamentos antineoplásicos, radiofármacos, misturas para nutrição parentérica, colírios e medicamentos biológicos (1)(2).

O sector de farmacotecnia do CHCB é responsável pela preparação de nutrição parentérica e de outros manipulados estéreis (como colírios), preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos, preparação de manipulados não estéreis, purificação de água para preparação de manipulados e reembalagem. Cada uma destas preparações é feita em sala

específica, devidamente adaptada e aprovionada de matérias-primas e materiais necessários à manipulação. Este sector está a cargo de dois farmacêuticos, um TDT e um AO tal como o exigido no Manual de Farmácia Hospitalar (2).

4.1. Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis

Os doentes incapazes de satisfazerem as suas necessidades nutricionais através da ingestão oral de alimentos necessitam frequentemente de recorrer a técnicas artificiais de nutrição, utilizando a via entérica ou a via parentérica.

A nutrição parentérica consiste no aporte total ou parcial de macro e micronutrientes por via intravenosa, nos doentes que não apresentam capacidade para assimilar a nutrição por via digestiva.

No CHCB utilizam-se Misturas Nutritivas *Standard* que são fornecidas pela indústria farmacêutica e possuem um número limitado de combinações de nutrientes e consequentemente menor variabilidade de misturas. Estas misturas não contêm vitaminas nem oligoelementos que têm que ser adicionados, processo ao qual se chama aditivação. As bolsas de nutrição parentérica podem destinar-se a administração por veia periférica (braquial) ou por veia central (subclávia ou jugular).

As prescrições de nutrição parentérica têm que ser transcritas para o sistema informático pelo farmacêutico, que preenche os dados relativos a todos os constituintes da prescrição (bolsa e aditivos), prazo de validade e lote. De seguida, imprime a ficha de preparação (onde consta a informação relativa ao doente e à preparação) e o respetivo rótulo.

Após validar a prescrição, o farmacêutico telefona para os serviços clínicos onde se encontra o doente para confirmar a necessidade de bolsa, pois podem surgir situações em que o doente suspenda temporariamente a bolsa, não sendo necessária a sua preparação, minimizando assim desperdícios.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de preparar várias bolsas de nutrição parentérica num sistema modular de salas limpas. Este sistema é constituído por duas salas: a primeira é onde está armazenado o material necessário à manipulação e o arquivo em suporte de papel que apoia a área; a segunda sala é constituída por uma pré-sala e pela sala principal onde se encontra a câmara de fluxo de ar laminar horizontal.

Antes de entrar na pré-sala, eu já estava equipada com uma farda limpa e já tinha colocado todo o material necessário à manipulação no *transfer*. Na pré-sala, depois de lavar e desinfetar as mãos, coloquei a bata, touca, máscara e luvas estéreis. O ar dentro da zona de preparação é condicionado e filtrado por filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) através da superfície de trabalho, em direção ao operador, proporcionando proteção apenas ao produto.

Aquando da preparação da bolsa, após garantir que o conteúdo dos três compartimentos se encontrava separado, procedi à reconstituição e aditivação com multivitaminas e oligoelementos. No final da preparação certifiquei-me que o conteúdo

estava homogéneo, sem partículas nem precipitados. Antes e ao fim de preparar a bolsa desinfetei a câmara com compressas embebidas em álcool a 70°.

Neste sector, eu tive também oportunidade de registar diariamente a pressão e temperaturas do Sistema Modular de Salas Limpas. Estes parâmetros estão predefinidos sendo que a pressão deve ser positiva em relação à pressão atmosférica (1-2 mmH₂O na pré-sala; 3-4 mmH₂O na sala de preparação), e a temperatura deve ser de 21°C ± 2,5°C.

Relativamente aos indicadores de qualidade, é feita a monitorização do controlo microbiológico da superfície e do produto, do ar ativo da câmara e ainda das dedadas das luvas após uma sessão de trabalho

Além das preparações para nutrição parentérica, existem outras formulações que têm de ser preparadas em ambiente estéril para que não ocorra risco de contaminação microbiológica. Como exemplo temos a alglucosidase alfa, utilizada na terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com deficiência da α-glucosidase ácida (doença de Pompe). Assisti a reconstituição e diluição das ampolas de alglucosidase alfa.

4.2 Preparação de fármacos citotóxicos e biológicos

Nos SF, a preparação de produtos citotóxicos e/ou biológicos é feita numa área limpa tal como na preparação dos manipulados estéreis. No entanto, a sala de preparação está equipada com uma câmara de fluxo laminar vertical, pois aqui há a necessidade de proteger tanto o operador como o exterior de contaminação. Assim sendo, a pressão na sala deve ser negativa e na pré-sala positiva (> 1 mm H₂O). O equipamento utilizado aqui é bastante mais impermeável e resistente.

O sector da farmacotecnia tem procedimentos normalizados definidos para reconstituição dos citotóxicos e para os acidentes que envolvam os mesmos. Nos SF existem cinco *kits* de SOS em caso de derrame de citotóxicos, um no aprovisionamento, outro na zona de receção das encomendas, outro no armazém geral, outro na sala de preparação e outro na câmara. Cada *kit* é composto por vestuário descartável (máscara P3, luvas, óculos, touca, tapa-pés, bata) apropriado ao manuseamento de citotóxicos, utensílios descartáveis (contentor para cortantes, compressas, resguardos absorventes, material de demarcação e sacos de lixo vermelho, pá e pinça para recolha de vidros), solução de irrigação de NaCl e detergente alcalino para remoção de resíduos de citotóxicos.

Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar todo o processo de preparação dos citotóxicos desde a validação da prescrição médica feita com base em protocolos previamente inseridos na aplicação informática, após receber as confirmações por via telefónica por parte dum enfermeiro, e pude ainda preparar uma ampola de levofolinato dissódico e um bólus de 5-fluoruracilo que fazem parte do protocolo FOLFOX. Após a validação, imprime-se o rótulo e sublinha-se, sempre que se justifique, a palavra “citotóxico”. Eu também pude seleccionar sinalética de perigosidade adequada e colá-la nos

respetivos medicamentos e ainda preparar a pré-medicação (ondansetron, dexametasona, metoclopramida, clemastina, ranitidina...).

Após validação da prescrição, é elaborado o perfil farmacoterapêutico de cada doente onde se regista a cada dia de cada ciclo a terapêutica realizada. Eu tive oportunidade de preencher estes perfis. Além dos perfis é ainda emitido um mapa, em duplicado, com a identificação do doente (nome, número de processo, peso, altura, superfície corporal, idade), do serviço clínico, diagnóstico e protocolo prescrito (dias do ciclo, medicação, vias de administração, tempo de perfusão, solventes). Um destes mapas segue juntamente com a medicação para o hospital de dia e o outro é arquivado juntamente com o perfil farmacoterapêutico do doente. Mesmo que os medicamentos diluídos em soros não sejam fotossensíveis são embalados em folha de alumínio e identificados com o respetivo rótulo, o que permite minimizar erros. A medicação de cada doente é acondicionada em saco transparente que vai dentro doutro saco com o aviso que transporta medicamentos citotóxicos, que vai dentro numa maleta estanque que um AO vai entregar ao hospital de dia.

No que diz respeito aos indicadores de qualidade, neste sector é feita a monitorização do tempo de espera pelos citotóxicos injetáveis, sendo que este não deverá ser superior a 2h. Também é feito o controlo microbiológico da superfície e do produto, sendo que a do produto não é feita com os citotóxicos devido à sua perigosidade. É ainda feita a monitorização do ar ativo e das dedadas das luvas após uma sessão de trabalho.

4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

A manipulação e dispensa de qualquer medicamento manipulado, exige uma prescrição médica, uma requisição de outro sector dos SF ou um pedido de um serviço clínico. De seguida, a requisição é validada pelo farmacêutico, sendo posteriormente emitida a ficha de preparação e o respetivo rótulo. Existem dias predefinidos para a preparação dos manipulados consoante os serviços clínicos.

A preparação dos manipulados é feita por um TDT e é validada por um farmacêutico. Durante a preparação, o TDT deve estar equipado com farda limpa, bata esterilizada, máscara, touca e luvas. Para preparar o manipulado, o TDT guia-se pela ficha de preparação onde consta informações sobre as matérias-primas (quantidade, lote e validade), quantidade a preparar, ensaios a realizar no produto final (por exemplo: medição do pH), a data de preparação e o prazo de validade atribuído. No que diz respeito ao rótulo, este deve acompanhar sempre o manipulado e deve incluir: número de lote atribuído, composição quantitativa e qualitativa, forma farmacêutica, via de administração, quantidade dispensada e posologia, data de preparação, validade, condições de conservação, instruções especiais, serviço de internamento e nome do doente, se aplicável. Os pictogramas que se utilizam para indicar a toxicidade não se utilizam para as preparações que são dispensadas no ambulatório pois, podem levar à não adesão à terapêutica por parte do doente.

Durante a quinzena que passei no sector da farmacotecnia tive a oportunidade de ajudar a preparar uma suspensão oral de nistatina (água para preparações injetáveis, lidocaína, nistatina e solução aquosa de bicarbonato de sódio) destinada a tratar uma candidíase oral num doente do ambulatório. Também ajudei a preparar um xarope de omeprazol (dissolução do conteúdo de cápsulas de omeprazol numa solução aquosa de bicarbonato de sódio que posteriormente foi levada ao banho de ultrassons para completar a dissolução) para o serviço de pediatria. Preparei ainda uma solução aquosa de prata coloidal a 2%, uma solução alcoólica de azul de bromotimol a 4%, e ainda 3 soluções de volumes diferentes de formol a 10%.

Após a preparação dos manipulados, o farmacêutico valida-os no que diz respeito ao cumprimento do procedimento, características organoléticas, informação contida no rótulo, lotes e validades das matérias-primas utilizadas.

O laboratório é utilizado exclusivamente para a preparação de manipulados e está equipado com todas as matérias-primas, materiais e equipamentos necessários à manipulação. O material para preparação de manipulados de uso interno está arrumado separadamente do material para preparação de manipulados de uso externo, de modo a evitar contaminações.

Relativamente ao controlo de qualidade, esta área tem como objetivo o controlo de qualidade dos manipulados, sendo que a percentagem de manipulados em não conformidade não deve ser superior a 1,5% e como indicador de qualidade a monitorização das não conformidades na receção e validação das matérias-primas.

4.4. Reembalagem de medicamentos

Os serviços farmacêuticos reembalam medicamentos orais sólidos que se destinam à distribuição em DIDDU e em ambulatório. A reembalagem e rotulagem de medicamentos unidos devem ser efetuadas de maneira a assegurar a segurança e qualidade do medicamento (2). Faz-se a reembalagem quando se pretende distribuir medicamentos que não estão comercializados nas doses prescritas e têm de ser fracionados, ou que estejam em embalagens múltiplas, sendo necessário embalar individualmente (3).

A reembalagem é feita numa sala própria para o efeito, por um TDT, onde existem dois aparelhos semiautomáticos de reembalagem, o FDS e o MSAR. A reembalagem é supervisionada e validada por um farmacêutico.

Os medicamentos são retirados da sua embalagem original e são colocados nas cassetes do FDS e insere-se no sistema a quantidade a repor, lotes e validades. Antes de inserir os medicamentos, a cassete deve ser limpa com uma compressa embebida em álcool a 70°. O FDS está equipado com várias cassetes, calibradas conforme o medicamento que vão receber (forma e peso) onde são colocados os comprimidos ou cápsulas depois de desblisterados. Não é possível carregar as gavetas sem estar estarem completamente vazias. Os medicamentos reembalados através do FDS saem em compartimentos individualizados

numa manga, separados por doente. Para aqueles medicamentos que são fotossensíveis, a reembalagem é feita no mesmo aparelho que os medicamentos fracionados, o MSAR, pois este tem uma manga fotorresistente. No fim, o farmacêutico tem que validar a manga no que diz respeito ao conteúdo, integridade e rótulo.

Depois de concluída a reembalagem, obtêm-se uma listagem de todos os medicamentos repostos no FDS com as respetivas quantidades lotes e validades. A esta listagem anexa-se as cartonagens dos medicamentos reembalados. Esta listagem é validada depois pelo farmacêutico.

Aqui temos três indicadores de qualidade: monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento; monitorizar as não conformidades da manga; monitorizar as não conformidades da reembalagem efetuada na MSAR.

Ao longo do estágio tive oportunidade de assistir á reembalagem pelo FDS e por várias vezes validei a listagem das reposições. Ainda assisti à reembalagem pelo MSAR e fiz os registos desta reembalagem.

4.5. Purificação da água

Os serviços farmacêuticos têm dois destiladores, um do laboratório da farmacotecnia e outro na zona da água. A água purificada através destes aparelhos é usada na preparação de manipulados de uso externo e têm uma validade de 24h.

5. Farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica

Qualquer uma é função da farmácia hospitalar e são fundamentais para uma boa utilização do medicamento. Necessitam de farmacêuticos hospitalares especializados e com apoio de suportes técnicos e informáticos que lhes permitam dar resposta aos pedidos dos serviços clínicos (2).

5.1. Farmacovigilância

Os farmacêuticos hospitalares integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância e têm a obrigação de enviar informação sobre reações adversas que ocorram com o uso de medicamentos (2).

O farmacêutico tem também um importante papel na farmacovigilância ativa, onde ele próprio pergunta ao doente se tem notado determinado efeito adverso.

Na primeira vez que é cedido um medicamento novo no hospital ou quando é um medicamento sujeito a monitorização adicional (ex: Fingolimod, Natalizumab), são feitas duas consultas farmacêuticas, durante as quais se analisa a possibilidade de interações medicamentosas e possíveis efeitos adversos.

5.2. Farmacocinética

Os SF do CHCB têm um sector de Farmacocinética, que faz a monitorização farmacoterapêutica dos doentes em tratamento com gentamicina e/ou vancomicina, dois antibióticos considerados nefrotóxicos principalmente em populações com fraca função renal. Quando um doente está a ser tratado com um destes fármacos é avaliada a necessidade de obtenção das concentrações séricas do fármaco e proposta à equipa médica. São calculados os parâmetros farmacocinéticos apropriados e comparados com valores populacionais, utilizando o programa PKS. Com base nas concentrações séricas obtidas e na função renal são sugeridos ao médico os ajustes de dose necessários. Toda a informação relativa à monitorização é documentada. O objetivo da farmacocinética é aumentar a percentagem das propostas aceites para níveis superiores a 90%.

Os doentes tratados com anticoagulantes são também monitorizados na consulta de coagulação. Os SF têm acesso ao sistema informático deste serviço, podendo o farmacêutico consultar os esquemas terapêuticos e valores de INR, e em caso de dúvida contactar o médico prescritor.

5.3. Farmácia Clínica

Um outro sector é o de Farmácia Clínica. Aqui um farmacêutico desloca-se semanalmente aos serviços clínicos para fazer parte das visitas clínicas, juntamente com uma equipa formada por médicos, enfermeiros, assistentes sociais, fisioterapeutas. Para além destas visitas, o farmacêutico também se desloca espontaneamente aos serviços, por exemplo quando há algum antibiótico prescrito há mais tempo que aquele previsto. Eu tive a oportunidade de participar nas visitas aos serviços de cirurgia e à unidade de AVC. Existe um indicador de qualidade para as visitas clínicas que é avaliado mensalmente.

6. Informação do medicamento

A informação de medicamentos é uma atividade farmacêutica importante e que deve ser assegurada por farmacêuticos hospitalares com formação específica. A informação dada pode ser ativa ou passiva. A informação passiva consiste nas respostas a questões colocadas pelos outros profissionais de saúde, e a informação ativa é aquela realizada por iniciativa do CIM, tal como realização de seminários, elaboração de folhetos informativos para o doente (2).

No sector da DIDDU, por exemplo, caso surja alguma dúvida numa prescrição é contactado o médico responsável e é então esclarecida a questão. Este papel ativo do farmacêutico constitui uma intervenção farmacêutica que depois é registada em formulário próprio. Também são registadas as informações prestadas sobre medicamentos, e aqui ajudei no esclarecimento de uma dúvida acerca da administração concomitante de levotiroxina e

omeprazol. Através da consulta de várias fontes bibliográficas concluiu-se que não havia interação.

Como profissional de saúde, a formação contínua é para o farmacêutico muito importante pois mantêm-no constantemente atualizado. Assim, tive oportunidade de assistir a diversas sessões clínicas no CHCB nomeadamente “Coagulopatia do trauma”, “Intoxicação por organofosforados”, “Hiponatremia, novas orientações para diagnóstico e tratamento” e “Alertas de segurança de medicamentos”. Ainda a este respeito, foi-me pedido para fazer uma pesquisa no *site* do INFARMED a respeito de alertas de segurança de medicamentos (Anexo 4).

7. Ensaio clínico

O sector de ensaios clínicos está dotado de suporte informático e localiza-se num gabinete próprio, destinado ao atendimento dos participantes dos vários ensaios que possam estar a decorrer. Neste gabinete existem armários onde estão armazenados os medicamentos devolvidos pelos participantes (excedentes) e as embalagens vazias, a documentação necessária aos ensaios e outras próprias deste sector. Existe ainda uma câmara frigorífica para aqueles medicamentos que necessitem de refrigeração. Os medicamentos experimentais encontram-se no armazém central num armário fechado.

O processo tem início com uma reunião do farmacêutico com o promotor na qual é avaliada documentação fornecida pelo mesmo (brochura do investigador, parecer da Comissão de Ética para Investigação Clínica (CEIC), autorização do INFARMED e da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD), etc.) e são gerados documentos internos de controlo (resumo do ensaio clínico, diário do ensaio clínico, etc.).

Após receber a medicação, o farmacêutico é encarregue do seu armazenamento, da validação das prescrições médicas, e caso esta não estejam conformes, tem que contactar o investigador. É ele também quem vai dispensar os medicamentos e fornecer a respetiva informação ao participante. Os medicamentos devolvidos e as embalagens vazias são devolvidos ao promotor e o ensaio é encerrado e arquivado durante 15 anos (3).

8. Comissões técnicas

É necessária a existência de comissões técnicas especializadas em todos os hospitais que assegurem a qualidade dos serviços prestados ao doente. Estas são estruturas de carácter consultivo que têm por função apoiar o conselho de administração a pedido deste ou por iniciativa própria, nas matérias da sua competência.

As comissões obrigatórias no hospital são a de controlo de infeção, a de ética para a saúde, a de farmácia e terapêutica e a qualidade e segurança do doente. É obrigatória a presença de um farmacêutico nas primeiras três, embora na comissão de controlo de infeção, seja apenas como membro consultivo.

9. Qualidade, certificação e acreditação

Em saúde, qualidade 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).

De forma a oferecer um serviço de qualidade, os SF do CHCB adotaram estratégias de gestão e garantia de qualidade, as quais incluem: a existência de procedimentos padronizados, os quais devem ser escritos, documentados e regularmente revistos e atualizados; estabelecimento de indicadores e objetivos de qualidade; realização regular de auditorias internas nos sectores e atividades em que ocorre a intervenção dos SFH bem como a adoção de atitudes de gestão de risco.

A certificação baseia-se no conjunto de atividades desenvolvidas por organismos independentes, com o objetivo de demonstrar que determinado produto, processo ou serviço está em conformidade com os requisitos especificados através da conceção, criação, implementação e certificação de um Sistema da Qualidade. Por outro lado, a acreditação está relacionada com a criação de uma cultura de segurança e qualidade no interior de instituições que se empenham na melhoria e qualificação dos seus procedimentos de prestação de cuidados e dos resultados obtidos.

Assim sendo, as ações desenvolvidas pelos serviços farmacêuticos do CHCB permitiram que este serviço fosse certificado segundo a ISO 9001:2008 e a acreditação pela *Joint Commission International* (JCI).

10. Conclusão

Este estágio nos SF do CHCB enriqueceu sem dúvida, a minha formação académica, pois deu-me oportunidade de contactar com a realidade que é a Farmácia Hospitalar. Tive oportunidade de passar pelos diversos sectores que compõem este serviço, tendo sido acompanhada por uma equipa dedicada e sempre disponível a esclarecer-me todas as dúvidas. Foi uma experiência enriquecedora que contribuiu para o meu crescimento pessoal e académico.

11. Bibliografia

1. Decreto Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED.
2. Manual Farmácia Hospitalar, 2005, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde.
3. Procedimentos operativos e procedimentos internos. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, EPE.
4. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar Hospitalar 1999, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.
5. Reconciliação terapêutica. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ms/8/pagina.aspx?codigoms=5521&back=1&codigono=0011001500450170AAAAAAAAA>. acedido a 6 de Setembro de 2014.
6. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. Disponível em: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>. acedido a 6 de Setembro de 2014.
7. ISMP List of Confused Drug Names. Disponível em: <http://www.ismp.org/tools/confuseddrugnames.pdf>. acedido a 6 de Setembro de 2014.
8. Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED.
9. Circular Normativa n.º 01/CD/2012 de 30 de Novembro de 2012. Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar.
10. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED.
11. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED.
12. Resumo das Características do Medicamento Thalidomide. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf. Acedido a 21 de Setembro de 2014.

Capítulo III - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é, devido à sua proximidade e acessibilidade, muitas vezes o primeiro local onde a população ocorre, tornando-se assim necessário servi-la sempre com a maior qualidade. Numa farmácia comunitária as atividades realizadas são tanto dirigidas para o doente como para o medicamento. A intervenção do farmacêutico está assente fundamentalmente sobre quatro eixos: promoção da saúde e prevenção da doença; identificação precoce de suspeitos; vigilância dos doentes em terapêutica e ainda cuidados continuados (1)(2). O principal objetivo duma farmácia comunitária é ceder os medicamentos em condições que possam minimizar os erros decorrentes do seu uso e que permitam avaliar os resultados clínicos, de modo a poder reduzir-se a morbilidade a eles associada (1).

2. Caracterização geral da Farmácia Machico

2.1. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Machico localiza-se na Rua Manuel dos Passos, freguesia de Machico. Encontra-se aberta ao público todos os dias das 9h às 00h, cumprindo assim o período de funcionamento semanal mínimo das farmácias comunitárias de 44h (3).

2.2. Instalações físicas e equipamentos

Segundo as normas gerais sobre as instalações e equipamentos descritas no Manual de Boas Práticas, “Deverá ser garantida a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência”, assim a Farmácia Machico para além de escadas, possui rampa de acesso. “O aspeto exterior da farmácia deve ser característico e profissional, facilmente visível e identificável”, tendo a Farmácia Machico uma placa exterior com o seu nome e o da Diretora Técnica e está identificada com a “cruz verde”, e o seu horário de funcionamento está exposto na porta.

As farmácias devem dispor obrigatoriamente e separadamente de uma sala de atendimento ao público, de um armazém, de um laboratório, de instalações sanitárias e de um gabinete de atendimento personalizado. As dimensões mínimas destas divisões e ainda as divisões facultativas estão descritas na Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro (4). Assim sendo, o espaço físico da Farmácia Machico contempla uma zona de atendimento ao

público, um laboratório, um gabinete de atendimento personalizado, uma zona destinada a receção e armazenamento, instalações sanitárias com vestiário, sala de arquivo e escritório.

A zona de atendimento ao público é composta por três balcões separados, diversos expositores, local próprio para repouso durante o tempo de espera, balança e tensiómetro.

O gabinete de atendimento personalizado está fisicamente separado da área de atendimento ao público e é neste que é feita a determinação dos diversos bioquímicos e fisiológicos e onde se poderá ter um diálogo mais privado e confidencial com o utente.

Na área restrita ao público, encontram-se armazenados os medicamentos em armários de gavetas deslizantes, prateleiras e no frigorífico, para aqueles que requerem refrigeração. É aqui, num espaço próprio, que é feita a gestão de encomendas. É aqui também que se situa o laboratório equipado com o necessário à preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas (5), o escritório e a sala de arquivo.

2.3. Recursos humanos e funções

A equipa da Farmácia Machico é constituída por cinco pessoas, a proprietária e diretora técnica, e quatro técnicos auxiliares.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado (6), havendo, no entanto, atividades específicas que são da sua exclusiva competência, tais como o contacto com outros profissionais de saúde; controlo de psicotrópicos e estupefacientes; cedência de medicamentos; seguimento farmacoterapêutico; contacto com os centros de informação dos medicamentos; gestão da formação dos colaboradores; gestão das reclamações. O farmacêutico deve supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário e deve garantir também que este possui formação atualizada para as tarefas que desempenha (1).

A toda a equipa compete o envio das encomendas diárias, arrumação dos produtos, rejeição e devolução de produtos aos fornecedores, controlo de prazos de validade, organização diária do receituário, e fecho no último dia do mês. Podem preparar medicamentos manipulados e avaliar a qualidade da sua preparação, sob orientação de um farmacêutico, bem como dispensar medicamentos com e sem receita médica.

2.4. Documentação científica e suporte informático

Aquando da cedência de medicamentos, o farmacêutico deve dispor de acesso a fontes que contenham informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização destes. Deste modo, a biblioteca da farmácia deve estar permanentemente atualizada e organizada (1), sendo obrigatórias a *Farmacopeia Portuguesa* e o *Prontuário Terapêutico* (7).

Para além destas fontes, a Farmácia Machico tem ainda o *Formulário Galénico Português*, o *Simposium Terapêutico*, o *Índice Nacional Terapêutico*, os *Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos*, o *Manual dos Antibióticos Antibacterianos*, entre outros. Para além destes, a Farmácia Machico recebe periodicamente a revista *Farmácia Distribuição*.

O suporte informático mais importante presente na Farmácia Machico é, sem dúvida, o SIFARMA 2000. Este *software* auxilia em todas as tarefas desempenhadas numa farmácia, nomeadamente no atendimento, na gestão e receção de encomendas, gestão de stocks, faturação, consulta de fichas de utentes, entre outras. O SIFARMA 2000 é ainda uma fonte de informação, pois dá ao operador acesso a várias informações tais como indicações terapêuticas, interações, efeitos secundários, contraindicações, posologia, grupo homogéneo, entre outras, que ajudam no correto aconselhamento. Cada operador tem o seu código de acesso o que permite o registo de tudo o que este executa.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

Como medicamento entende-se “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” (8). Juntamente com esta definição encontra-se também no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto toda a legislação e normas que permitem garantir a qualidade do medicamento desde o fabrico à comercialização. De entre as definições presentes neste decreto-lei, destacam-se ainda as definições de medicamento genérico e medicamento de referência, preparado oficial e preparado magistral, entre outras.

Existem ainda medicamentos que são sujeitos a legislação específica, como é o caso dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, pois atuando no sistema nervoso central e apresentando propriedades sedativas, narcóticas e euforizantes podem provocar dependência tanto física como psíquica. Assim sendo, a prescrição e dispensa destes fármacos encontra-se regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (9), no qual também se encontra a distinção entre psicotrópico e estupefaciente devidamente organizada em tabelas.

3.1. Sistemas de classificação

O Sistema ATC (Anatómico-Terapêutico-Químico) divide as substâncias ativas em grupos diferentes de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas (10). É o sistema adotado pela Organização Mundial de Saúde.

A Classificação Farmacoterapêutica é uma classificação que se impõe para a identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. Surgiu numa

tentativa de uniformizar a classificação oficial em Portugal através de uma aproximação à classificação ATC da Organização Mundial de Saúde (OMS). É o sistema adotado pelo *Prontuário Terapêutico* e pelo *Índice Terapêutico* (11).

A Classificação por forma farmacêutica é a classificação utilizada na *Farmacopeia Portuguesa*, indicando apenas o estado final em que se apresenta o medicamento (8).

4. Aprovisionamento e armazenamento

Por forma a suprir as necessidades dos utentes deve ser garantida a gestão do *stock* de medicamentos e de outros produtos de saúde (1). Por *stock* entende-se quantidade de um determinado produto armazenado na farmácia imediatamente disponível para o utente. Dentro deste importa definir *stock* máximo e *stock* mínimo, sendo o primeiro a quantidade máxima existente de um produto a um dado instante, a qual é repostada quando se atinge o *stock* mínimo. Assim sendo, há uma necessidade de gerir o *stock* e o aprovisionamento da farmácia de modo a evitar empate de capital, a imobilização dos produtos e a rutura de *stocks*.

4.1 Gestão de encomendas

4.1.1. Seleção dos fornecedores

A aquisição de medicamentos pode ser feita ao distribuidor grossista bem como diretamente ao fabricante, como refere o Artigo 79.º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto (8). É importante ter em conta vários critérios para a seleção dos fornecedores, tais como: número de entregas diárias; qualidade da distribuição; condições de negociação (bonificações, descontos) bem como facilidades de pagamento e nas devoluções dos produtos.

A compra de certos produtos é feita diretamente aos laboratórios através dos seus respetivos delegados e representantes que visitam a Farmácia Machico. As vantagens da compra direta consistem sobretudo em ações de formação, descontos e bonificações associados à compra de determinadas quantidades, promoções, ofertas ao cliente, campanhas sazonais, elaboração ou sugestão de montras, amostras de produtos e aceitação de reclamações.

No caso de rutura de *stock* de algum produto e em caso de não se encontrar disponível no armazenista, em último caso, pode ser necessário contactar uma outra farmácia.

A Farmácia Machico lida com vários fornecedores pois cada um trabalha com laboratórios diferentes, sendo raro dois grossistas terem produtos do mesmo laboratório. Deste destacam-se a *Entregafarm*, *CFarma*, *Farmadeira*, *G-med*, *Freitas&Brites*, *Mamepe*. Estes fornecedores têm entregas diárias previstas.

4.1.2. Aquisição de produtos

A gestão do *stock* existente na Farmácia é condicionado pela procura por parte dos utentes, a qual é influenciada pelos *media*; pela sazonalidade (protetores solares, antigripais/antitússicos, produtos dietéticos); pelos hábitos de prescrição. Deste modo, é essencial ter em conta todos estes fatores a fim de evitar a acumulação de produtos e gastos desnecessários e, deste modo, tentar sempre proporcionar uma resposta, em tempo útil, às necessidades dos utentes e, além disso, obter uma boa rentabilidade financeira.

4.1.3. Realização da encomenda

A realização de encomendas é bastante facilitada pelo SIFARMA 2000 que permite a que esta seja feita de forma semiautomática. Este permite estabelecer níveis mínimos e máximos para cada produto. Assim, conforme as vendas efetuadas, ao ser atingindo o *stock* mínimo, o produto passa a estar na proposta de encomenda do respetivo fornecedor. A proposta de encomenda é seguidamente analisada, podem ser adicionados mais produtos ou eliminados os existentes nela, consoante as necessidades da farmácia.

Existem produtos que perdem rotatividade, sendo que o número de embalagens a encomendar deverá ser reduzido, e existem outros produtos que são encomendados especificamente para um doente que não faziam parte do *stock* da farmácia. Quando é necessário encomendar produtos após o envio da encomenda diária faz-se uma encomenda manual que se solicita que seja enviada junto com a diária. Depois de avaliada e aprovada, a encomenda é seguidamente enviada por via eletrónica para o fornecedor selecionado ou ainda via *fax*.

4.2. Receção e verificação das encomendas

O meu estágio começou exatamente nesta etapa por forma a me familiarizar com os nomes comerciais dos produtos, as diferentes formas farmacêuticas e dosagens.

A Farmácia Machico recebe encomendas várias vezes ao longo do dia, vindo todas elas acompanhadas da respetiva fatura e seu duplicado. Nesta fatura vêm discriminados todos os produtos enviados na encomenda, tanto a quantidade pedida como a enviada. Quando o fornecedor não possui os produtos pedidos, o motivo da sua falta vem discriminado na fatura.

Na receção da encomenda é verificado se os produtos vêm conforme o debitado na fatura e de seguida é dada a entrada através duma opção destinada ao efeito no SIFARMA 2000. É necessário, durante este processo, ter atenção à existência de bónus, aos prazos de validade (devendo ser introduzida no sistema a validade mais curta), aos preços de fatura e de venda ao público e às quantidades enviadas. O valor da fatura emitida pelo fornecedor tem que ser igual ao valor da guia de entrada, só assim a quantidade faturada e conferida será igual à que vamos colocar em *stock*, e o preço de custo sendo corretamente introduzido trará benefício no apuramento da margem (12). Todos os produtos recebidos em quantidade inferior à encomendada são transferidos automaticamente para uma nova encomenda. A

encomenda e a receção de MEP são feitas do mesmo modo que os outros produtos. Por fim as faturas são arquivadas em local próprio.

Posteriormente, é enviado mensalmente, na sua maioria, pelo fornecedor o resumo das faturas para se proceder a sua liquidação.

4.3. Atribuição de preços

“O regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados é fixado por decreto-lei”(8)(13).

Determinados produtos, incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica não possuem o preço impresso na cartonagem, devendo por isso serem etiquetados com código de barras e respetivo preço de venda ao público. Este último é calculado tendo em conta o preço de custo à farmácia e a margem de comercialização, que depende também do IVA a que o produto é sujeito (5% ou 22%). As etiquetas são coladas nas embalagens tendo atenção para não ocultar prazos de validade e lotes.

4.4. Critérios e condições de armazenamento

Após a receção, os produtos são armazenados em condições ótimas de temperatura, humidade e luminosidade, dando especial atenção aos produtos que necessitam de refrigeração. Os produtos devem ser armazenados de forma a garantir uma otimização do espaço físico e a facilidade de acesso aquando da dispensa. Deve ser aplicada a regra FEFO de modo que o produto com prazo de validade mais curto seja o primeiro a sair.

Na Farmácia Machico os produtos estão organizados de acordo com a forma farmacêutica e por ordem alfabética, havendo assim uma área para sólidos (comprimidos e cápsulas), uma para pós (carteiras), uma para semissólidos (pomadas e cremes) e uma para líquidos (xaropes). Também se encontram separados de acordo com a via de administração, havendo um espaço para os de uso externo, para os rectais, vaginais, injetáveis e produtos para aplicação no olho e/ou ouvido. Os dispositivos de testes encontram-se no laboratório em espaço próprio. As matérias-primas, os desinfetantes, soluções de NaCl de maior volume, alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, material de penso, também estão no laboratório, cada um no seu próprio espaço.

4.5. Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é de máxima importância para que possa ser garantida a qualidade, segurança e eficácia dos produtos, não podendo ser dispensados aqueles cuja validade tenha expirado ou venha a expirar durante o período de utilização.

Na Farmácia Machico este controlo é feito logo aquando da entrada das encomendas, onde se compara o prazo inscrito na cartonagem com aquele inscrito na ficha do produto. Para além disto, é ainda feito um controlo mensal com o auxílio do SIFARMA 2000 que emite uma

listagem de todos os produtos cujo prazo de validade expira dentro de três meses. É depois confirmada a existência real dum produto a aproximar-se do fim do prazo de validade, e existindo, este é colocado num armário a parte para ser devolvido ao fornecedor, ou não sendo esta devolução possível, ainda se pode analisar a possibilidade de vir a escoar o produto.

4.6. Devoluções

Vários são os motivos para se proceder a devolução ao fornecedor dum produto, dentre os quais posso destacar a aproximação do final do prazo de validade, danificação do produto durante o transporte, faturação a um preço incorreto, encomenda ou envio por engano ou ainda por recomendação do INFARMED ou do titular da autorização da introdução no mercado.

As devoluções são feitas através de notas de devolução que são emitidas em duplicado, acompanhando a original os produtos, e ficando o duplicado arquivado na farmácia. A regularização da devolução pode ser feita através de notas de crédito no valor da mercadoria devolvida ou por troca por produtos com, por exemplo, um prazo de validade mas alargado. Nos casos em que a devolução não é aceite pelo fornecedor, restam duas alternativas, ou devolvemos o produto diretamente ao laboratório ou pomo-lo de parte para posterior quebra de *stock*.

5. Interação farmacêutico-utente-medicamento

5.1 Comunicação com o utente

“O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente” é o que nos diz o princípio geral do Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (14). Assim sendo, é importante que o farmacêutico saiba utilizar uma linguagem adequada ao utente que tem perante si, devendo esta adaptar-se ao seu nível sociocultural sendo sempre simples e compreensível. O farmacêutico deverá informar, esclarecer e aconselhar o utente contribuindo assim para uma melhor adesão à terapêutica e um uso racional do medicamento. Muitas vezes o utente não coloca dúvidas, então aí devemos nós dar o primeiro passo e questioná-lo de forma afável, estabelecendo assim alguma empatia e ganhando a sua confiança.

Durante o meu estágio, várias foram as situações em que tive a oportunidade de conversar com os utentes e questioná-los de forma a poder otimizar o atendimento, tais foram por exemplo: perante pedidos de medicamentos para a tosse, perguntar a quem se destinava o medicamento (não sendo para o próprio, e sendo muitas vezes para uma criança, era importante perguntar a idade), o tipo de tosse, há quanto tempo durava, se a pessoa em questão era ou não diabética (devido ao facto de alguns medicamentos conterem sacarose),

se tinha ou terá tido úlceras gástricas (fator importante na cedência de mucolíticos). Outra situação era durante a cedência de AINE, informar o utente que estes deverão preferencialmente ser tomados após refeição e não exceder um período de tratamento de 5 dias. Também tive oportunidade de informar os utentes acerca da conservação e armazenamento de medicamentos, nomeadamente aqueles que requerem refrigeração, como é o caso de preparações extemporâneas, alguns colírios, insulinas, anéis vaginais, entre outros. Para além da informação oral, eu complementava também com a escrita, colando por exemplo nas embalagens as posologias, indicando muitas vezes as horas das tomas; por várias vezes recorri a pictogramas para facilitar a interpretação.

5.2 Farmacovigilância

Esta “é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”(1) assegurada pelo sistema nacional de farmacovigilância que está coordenado a nível nacional pelo INFARMED.

Dada a proximidade da farmácia comunitária com os utentes, esta tem um papel muito importante neste sistema, devendo o farmacêutico notificar as suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM), graves ou inesperadas e os aumentos de frequência de uma dada reação adversa (15). A notificação deve ser feita o mais rápido possível recorrendo para isso à Ficha de Notificação de RAM, disponível no *site* do INFARMED.

Desde Julho de 2012, os utentes podem também notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos diretamente ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (16) recorrendo eles também a uma ficha disponível no *site* do INFARMED.

Ainda dentro deste tema, é importante fazer referência aos medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Esta denominação aplica-se “a todos os novos medicamentos que tenham sido autorizados após 1 de Janeiro de 2011, a alguns medicamentos biológicos, a medicamentos para os quais é necessário realizar estudos adicionais sobre a utilização a longo prazo ou sobre os efeitos secundários raros observados em ensaios clínicos” (17). Durante o período de estágio estive em contacto com vários destes medicamentos, entre os quais *Bexsero*, *Champix*, *Protelos*, *Seebri Breezhaler*, *Spedra*, *Tovanor Breezhaler*, *Trajenta*, *Xarelto*, *Xoterna Breezhaler*, *Yellox* e *Zoely*.

5.3 Medicamentos fora de uso

Porque “os medicamentos fora de uso também têm remédio” foi criada a VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso (18).

A VALORMED disponibilizou na Farmácia Machico um contentor para que os utentes possam trazer os medicamentos fora de prazo ou aqueles que já não utilizam. Quando os contentores estão cheios estes são fechados, pesados e selados, e o responsável pela distribuição das encomendas faz a recolha do contentor.

Estes contentores são depois transportados para um centro de triagem, onde os resíduos são separados e classificados para se proceder a sua reciclagem (papel, plástico, vidro, compósitas) ou incineração (substâncias ativas) (18).

Durante o estágio recebi de vários utentes medicamentos que já não utilizavam, mas apercebi-me que alguns não sabiam o destino que lhes dávamos, pensando até que entravam de novo para o nosso *stock*. Assim tive a oportunidade de lhes explicar todo este processo.

6. Dispensa de medicamentos

Entende-se por cedência de medicamentos “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).

Os medicamentos são classificados quanto à dispensa ao público como: Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM); Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Do primeiro grupo fazem parte os medicamentos de receita médica renovável; medicamentos de receita médica especial; e os medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados, como é o caso dos hospitais (8).

6.1. MSRM

A prescrição de medicamentos inclui obrigatoriamente a denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia, podendo ainda incluir uma denominação comercial (8).

Na Farmácia Machico, como em todas as outras farmácias da Região Autónoma da Madeira, a maioria das receitas médicas são manuais. Neste modelo de receita, para as substâncias ativas com um ou mais medicamentos genéricos autorizados, o médico pode omitir a indicação da marca, e para aquelas sem medicamentos genéricos autorizados, este pode omitir a indicação da DCI; pode ainda ser omitida a indicação da DCI nos casos das associações fixas de duas ou mais substâncias ativas; o médico pode também omitir a indicação das substâncias ativas para as quais não exista denominação comum (8).

Nos consultórios e/ou médicos particulares a receita é de cor rosa (Anexo 5), ao contrário das do serviço público que são azuis (Anexo 6).

As receitas podem ser “simples” (prazo de 20 dias consecutivos ou 10 dias úteis) ou “renováveis” (3 vias com prazo de 6 meses). Os prazos são contados a partir da data da

emissão da receita. Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas duas embalagens por medicamento. No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento (19).

Em relação às receitas renováveis, são passíveis de serem prescritos nestas receitas os medicamentos sujeitos a receita médica que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica (8) e os produtos destinados ao autocontrolo da *diabetes mellitus* (19). Estas são também prescritas manualmente e não podem conter outros medicamentos.

Na prescrição de MEP são utilizadas “receitas especiais”, não podendo também nelas conter outros medicamentos.

6.1.1. Regimes de comparticipação

O regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados (Anexo 7) é fixado por decreto-lei (8), sendo este aplicável à Região Autónoma da Madeira (20).

Existem dois regimes de comparticipação, regime geral para a população em geral (IASAUDE,IP-RAM), possuindo este subsistemas (por exemplo: ADSE, ADM, PSP, GNR) e o regime especial para reformados (IASAUDE, IP-RAM PENSIONISTA) que apresentem uma pensão inferior ao salário mínimo. Olhando para uma receita, podemos logo distinguir um do outro pela cor da vinheta correspondente ao local de prescrição, que será verde no caso dos pensionistas e rosa ou azul nos restantes. Existem ainda os regimes de complementaridade em que o utente pode beneficiar de comparticipação por duas entidades diferentes, sendo uma parte do PVP paga pelo regime de comparticipação, outra parte pelo regime de complementaridade (por exemplo: IASAUDE, IP-RAM + Câmara Municipal do Funchal; IASAUDE, IP-RAM + SAMS) e o restante pelo utente. Ao aviar receitas com estes regimes de complementaridade é necessário fotocopiar a receita e o cartão de identificação para serem enviados ao respetivo organismo. Nos casos em que a prescrição se destine a um doente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos, deve ser feita menção ao respetivo despacho/portaria (IASAUDE, IP-RAM DIPLOMAS; Alzheimer - Despacho 13020/2011).

Os produtos ao abrigo do protocolo da *diabetes mellitus* (autovigilância), devido à elevada prevalência desta patologia, têm um regime de comparticipações especial, devendo ser faturados a um organismo específico (por exemplo: ADSE + PROTOCOLO DA DIABETES).

6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial

São sujeitos a prescrição em receita médica especial os medicamentos que contenham substâncias consideradas como estupefacientes ou psicotrópicas, aqueles que podem dar origem a abuso, toxicod dependência ou que possam ser utilizados para fins ilegais (8). Por estes motivos, a prescrição destas substâncias está legislada pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (9). À semelhança das outras receitas, as receitas médicas especiais são também manuais (Anexo 8).

Durante a dispensa destes medicamentos, o SIFARMA 2000 leva-nos a preencher um formulário obrigatório com o número da receita; nome do médico prescriptor; nome e morada do doente; nome, morada, número do bilhete de identidade do adquirente, e idade deste. Após dar saída destes medicamentos é impresso o verso da receita e são emitidos dois talões (saída de psicotrópicos/estupefacientes) que serão anexados às receitas.

Trimestralmente, tem que ser enviado ao INFARMED um documento com o balanço das entradas e das saídas dos psicotrópicos, devidamente carimbado e rubricado, juntamente com os duplicados das receitas, devidamente anexados aos respetivos documentos de psicotrópicos.

6.1.3. Validação e interpretação da receita médica

Para considerar uma receita válida, esta deve incluir a identificação do local de prescrição com a respetiva vinheta; vinheta identificativa do médico prescriptor; nome e número de utente e, sempre que aplicável, o número de beneficiário; entidade financeira responsável; regime especial de comparticipação com identificação do despacho que o estabelece, se aplicável; identificação do medicamento; data da prescrição; assinatura do médico prescriptor (19). É muito importante a legibilidade das receitas médicas a fim de evitar erros provenientes da sua interpretação.

Cabe ao Farmacêutico e ao Técnico Auxiliar de Farmácia a interpretação da prescrição de forma crítica no ato da dispensa dos medicamentos, devendo todas as dúvidas serem esclarecidas antes de ceder a medicação.

As receitas apresentam um campo de preenchimento por parte do médico onde este expressa a sua autorização, ou não, de dispensa de medicamentos genéricos. Este campo já não possui carácter vinculativo, devendo o farmacêutico dar ao doente o direito de opção. No caso de se ceder um medicamento diferente do prescrito e após contato com o médico prescriptor, deve ser colocada uma justificação no verso da receita, assinada pelo farmacêutico. Esta justificação pode passar por: esgotado, dosagem inexistente, forma farmacêutica inexistente.

Finalizado o atendimento, a receita é conferida, carimbada e datada por quem dispensou a medicação e assinada pelo utente. Caso este não saiba assinar, utilizamos a impressão digital.

6.1.4. Conferência da receita médica

Todas as receitas dispensadas na Farmácia Machico são conferidas novamente pelo farmacêutico assegurando-se que os medicamentos prescritos estão de acordo com os medicamentos dispensados, que foi aplicado a comparticipação correta, a data da receita bem como a data da faturação estão corretas, a assinatura do médico e a assinatura do utente estão presentes. Depois da conferência, a receita é assinada pelo farmacêutico. À medida que é feita esta verificação, as receitas são organizadas por organismos, lotes e número de receita.

6.2. MNSRM

Estes medicamentos são aqueles que não preenchem os requisitos para serem considerados medicamentos sujeitos a receita médica, podendo desta forma serem dispensados sem a necessidade desta, perante pedido do utente ou por indicação farmacêutica. O farmacêutico responsabiliza-se pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica ou de um tratamento não farmacológico com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente (1).

Os medicamentos não sujeitos a receita médica não são comparticipáveis, salvo nos casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos (8).

6.3. Cedência de urgência

A Cedência de Urgência consiste na avaliação e disponibilização da medicação que um doente necessita em condições de emergência. Para que a possamos fazer deverá conhecer-se previamente o perfil farmacoterapêutico do doente (1).

Na Farmácia Machico recorremos nestes casos às vendas suspensas, nas quais é cedido o medicamento e o doente compromete-se a trazer posteriormente a receita para regularização.

Durante o estágio fiz várias cedências de medicação através desta modalidade, nomeadamente de medicação para controlo da hipertensão arterial, diabetes e asma.

7. Automedicação

A automedicação é a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica 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. No Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho estão ainda definidas as situações passíveis de automedicação (21) (Anexo 9). O farmacêutico deve assegurar-se que é

capaz de avaliar corretamente o problema de saúde do utente e se este problema poderá ou não estar associado a um problema subjacente mais grave. No caso de patologias menores, deverá ser dada informação adequada ao utente, só devendo ser-lhe dispensados medicamentos em caso de necessidade (1).

Durante o estágio, os pedidos mais frequentes foram de antigripais, antitússicos e mucolíticos e ainda descongestionantes nasais. Foram-me feitos ainda pedidos de antibióticos, o que me levou a crer que a população se encontra mal informada no que diz respeito à utilização desta classe de medicamentos, pensando que estes os poderiam ajudar na cura de uma gripe ou constipação. O mais requisitado era sem dúvida a azitromicina, por eles referida como “o remédio dos três dias”. Nestas situações tive que dar a volta a situação, fazer ver ao utente que um antibiótico não cura gripes e/ou constipações visto estas serem causados pro vírus, e após questiona-lo acerca dos seus sintomas, sugerir alternativas. Também verifiquei que muitos utentes faziam um mau uso dos descongestionantes nasais, utilizando-os por prazos superiores ao recomendado. Em relação à tosse, percebi também que muitos não conseguiam distinguir uma tosse seca duma produtiva, requisitando então um produto inadequado.

É importante distinguir a automedicação da cedência de medicamentos em indicação farmacêutica. Nesta última, o farmacêutico responsabiliza-se pela seleção de um MNSRM ou de eventual tratamento não farmacológico [1].

Em ambos os casos dever-se-á averiguar sintomas, intensidade e duração destes, problemas concomitantes e se já recorreu a algum medicamento. Quando surge uma situação não passível de automedicação, o doente é aconselhado a dirigir-se ao médico.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

O Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro define cosmético como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. Este decreto lista ainda as substâncias que estes produtos não poderão conter.

O fabrico, controlo, segurança e cumprimento da legislação que é aplicada aos produtos cosméticos é da exclusiva responsabilidade da pessoa responsável. A missão do INFARMED é regular e supervisionar o mercado de produtos cosméticos segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos consumidores a produtos cosméticos de qualidade e seguros (22).

Os produtos cosméticos podem incluir cremes, emulsões, loções, geles e óleos para a pele, máscaras de beleza, bases coloridas, pós para maquilhagem, pós para aplicação após o banho, pós para a higiene corporal, sabonetes, perfumes, águas de *toilette* e águas-de-colónia, preparações para banhos e duchas, depilatórios, desodorizantes e anti-transpirantes, produtos de limpeza do cabelo (loções, pós, champôs), produtos de manutenção do cabelo, produtos para a barba, produtos de maquilhagem e desmaquilhagem, produtos para aplicação nos lábios, produtos para cuidados dentários e bucais, produtos para cuidados e maquilhagem das unhas, produtos para a higiene íntima externa, produtos para proteção solar, produtos para bronzamento sem sol, produtos para branquear a pele e produtos antirrugas (23). Na Farmácia Machico, este tipo de produtos encontra-se exposto em prateleiras, na zona de atendimento ao público, dispostos por marcas e dentro destas, organizados pela indicação a que se destinam.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

A alimentação especial destina-se a pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontrem perturbados, pessoas em condições fisiológicas especiais e lactentes e crianças de pouca idade saudáveis.

O regime geral aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, que regulando a composição e aplicando novas exigências na rotulagem, apresentação e publicidade, está estabelecido no Decreto-Lei n.º 74/2010 (24).

8.2.1. Produtos dietéticos infantis

Até aos seis meses de idade, a melhor forma de alimentar as crianças é com o leite materno, e a partir desta idade deverão receber alimentos complementares, mantendo a leite materno pelo menos até completarem os dois anos (25). No entanto, o aleitamento poderá não ser suficiente (por exemplo, devido a produção insuficiente) ou poderá ainda ser contraindicado (por exemplo, a mãe estar a ser tratada com fármacos suscetíveis de serem excretados no leite), tendo as mães que recorrer a fórmulas infantis para suprir as necessidades do bebé.

Todos os produtos destinados a lactentes e crianças devem conter no rótulo a indicação da idade para a qual o produto é adequado, informação sobre presença ou ausência de glúten, valor energético disponível, quantidade média de cada substância mineral e vitamínica por cada dose do produto e instruções sobre o modo de preparação (26).

Na Farmácia Machico existe uma grande variedade deste tipo de produtos, entre eles: leites para alimentação normal; anti-obstipantes; anticólicas; hipoalergénicos; sem lactose; Farinhas lácteas e não lácteas; boiões de frutas e outros alimentos já confeccionados. De entre as marcas disponíveis na farmácia destaco *NAN* e *Nidina*, *Milkid*, *Aptamil*, *Novalac*.

8.3. Fitoterapia e suplementos alimentares

A fitoterapia é a base da farmacologia moderna. Ao contrário do medicamento, que extrai uma pequena parte da planta ou seja, o seu princípio ativo, a fitoterapia utiliza a planta toda ou parte dela (27). Esta terapêutica alternativa encontra-se legislada pela Lei n.º 45/2003, de 22 de agosto (28).

Apesar de muitos pensarem que esta é uma terapêutica inócua, a fitoterapia tem os seus riscos, nomeadamente de interações planta-medicamento, tanto farmacodinâmicas como farmacocinéticas. Torna-se assim fundamental que o farmacêutico esteja atento durante a cedência deste tipo de produtos e questione o utente acerca da medicação que toma, de modo a evitar uma possível interação. Para o auxiliar nesta tarefa tem ao seu dispor uma base de dados *online* das ditas interações em constante atualização (29).

Devido aos estilos de vida, nem todos os grupos populacionais conseguem alcançar um regime alimentar adequado e variado, recorrendo para isso a suplementos alimentares. Estes podem conter um leque bastante variado de substâncias nutrientes e outros ingredientes, designadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extratos de ervas. Estas são “... comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (30).

8.4. Medicamentos e produtos de uso veterinário

Considera-se medicamento de uso veterinário “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” (31).

Por outro lado, “Produto de Uso Veterinário consiste na substância ou na mistura de substâncias destinadas quer aos animais (para tratamento, prevenção das doenças e seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígio-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas, ou diagnóstico médico), quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia, ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal” (32).

Alguns medicamentos de uso veterinário requererem receita médico-veterinária para a sua dispensa, no entanto, estes não são comparticipados ficando a cargo do dono do animal o pagamento da totalidade do valor do medicamento.

Estes medicamentos são armazenados num espaço próprio em separado dos outros produtos, e possuem também uma inscrição “Uso Veterinário” em fundo verde, de forma a serem facilmente reconhecidos.

Os medicamentos de uso veterinário que mais cedi foram desparasitantes externos e internos, e contraceptivos.

8.5. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da concepção” (33).

Os dispositivos são classificados tendo em conta a duração do contacto com o corpo humano (Temporário, curto prazo e longo prazo), a invasibilidade do corpo humano (invasivo, não invasivo), a anatomia afetada pela utilização (cérebro, coração, membros inferiores, etc.) e os riscos potenciais decorrentes da concepção técnica e do fabrico, assim temos dispositivos médicos de:

- classe I (baixo risco): sacos para ostomia, pensos e fraldas para incontinência, meias de compressão, muletas, seringas sem agulha, algodão hidrófilo, ligaduras;
- classe IIa (médio risco): compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, termómetros, tensiómetros, agulhas de seringas, lancetas;
- classe IIb (médio risco): material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas, canetas de insulina, preservativos masculinos, soluções de conforto para portadores de lentes de contacto;
- classe III (alto risco): pensos com medicamentos, dispositivo intrauterinos, que não libertem progestagénios (34).

9. Outros serviços prestados pela Farmácia

Para além da cedência de medicamentos, o farmacêutico pode ainda disponibilizar a monitorização de parâmetros bioquímicos e/ou fisiológicos. Estes parâmetros são determinados no gabinete de atendimento garantindo assim a privacidade do utente. Durante o meu estágio pude participar neste tipo de serviços, fazendo determinações de glicémia e colesterol total, medição da tensão arterial e auxiliando os utentes durante a determinação dos parâmetros antropométricos (peso, altura e IMC).

Para medição da tensão arterial eu pedia ao doente que se sentasse com as costas direitas e enquanto este repousava cinco minutos, fazia-lhe algumas perguntas, tais como se tinha tomado bebidas alcoólicas ou café na última meia hora, que poderiam influenciar o resultado da medição, se era hipertenso medicado. Após a medição comunicava-lhe o resultado e caso não estivesse dentro dos valores esperados, aconselhava a voltar a farmácia com alguma frequência para o poder acompanhar, e houve até casos em que referenciei ao médico.

A determinação da glicemia era feita por punção capilar, assim como o colesterol total. Aqui era importante que o utente se encontrasse em jejum. Enquanto preparava os aparelhos e todo o material necessário (álcool a 70°, algodão hidrófilo, lancetas) conversava com o utente acerca do seu historial (presença de diabetes, dislipidémias, medicação) e ao fim ao ler o resultado, avaliava se este estaria de acordo com o esperado para o utente em questão. Comunicava-lhe o resultado do teste e novamente, caso não estivesse dentro do esperado, aconselhava algumas medidas de mudança de estilo de vida e a voltar a farmácia para o irmos acompanhando, ou então a falar com o médico.

Todos os parâmetros determinados eram apontados num cartão fornecido pela farmácia de modo a podermos fazer o acompanhamento do utente.

10. Preparação de medicamentos

Apesar da indústria farmacêutica conseguir dar resposta à maior parte das necessidades de tratamento, muitas vezes existem lacunas de mercado (dosagens, formas farmacêuticas) as quais só conseguimos preencher recorrendo aos preparados oficiais e magistrais.

Entende-se por preparado oficial “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”, enquanto a fórmula magistral é “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina”. Estas definições estão incluídas da definição de medicamento manipulado, o qual é dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (35).

A farmácia deverá ter instalações adequadas e material necessário para a preparação de medicamentos manipulados, tendo em conta as formas farmacêuticas, a natureza dos produtos e à dimensão dos lotes preparados. Além disso, todas as operações deverão efetuar-se no laboratório.

A preparação de medicamentos manipulados deve basear-se na prescrição, formulários galénicos, farmacopeias, ou outra fonte bibliográfica adequada, e deverá seguir procedimentos de manipulação normalizados (1).

No final da preparação, deve garantir-se a boa qualidade do medicamento manipulado, verificando no mínimo, os caracteres organoléticos (cor, aspeto) e o volume ou massa final de medicamento a dispensar, que deve corresponder à quantidade prescrita. Os resultados das verificações são registados na ficha de preparação do manipulado. O farmacêutico deve também assegurar a rotulagem correta da embalagem final do medicamento manipulado que deverá conter a fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; o prazo de utilização do medicamento preparado; condições de conservação do medicamento preparado Instruções especiais (“agite antes de usar”, “uso externo”); Via de administração e a posologia; Identificação da farmácia e do farmacêutico diretor técnico (35).

O cálculo do PVP dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Os honorários são calculados consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas (36).

Durante o estágio o que tive mais oportunidade de fazer foram preparações extemporâneas, principalmente de antibióticos orais pediátricos, nas quais tinha que ressuspender o pó e adicionar água purificada e agitar até homogeneização da mistura. Para além disto, tive ainda oportunidade de auxiliar na preparação de vaselina salicilada a 10% e soluções alcoólicas de ácido bórico à saturação.

A vaselina salicilada foi preparada a partir dos componentes individuais (ácido salicílico e vaselina branca) por espatulação. Em concentrações superiores a 2%, o ácido salicílico apresenta propriedades queratolíticas. Nestas concentrações, as preparações com ácido salicílico são usadas no tratamento tópico de quadros de hiperqueratose e descamação da pele, tais como na dermatite seborreica e na caspa. Usam-se ainda em quadros de ictiose, psoríase e acne (37).

Em relação a solução de ácido bórico esta foi preparada com um álcool a 70° o qual foi diluído a partir de um álcool a 96°. O ácido bórico tem atividade bacteriostática e fungistática. As soluções alcoólicas de ácido bórico, com concentrações entre 2% e a saturação, estão indicadas para o tratamento tópico de otites externas, podendo também usar-se, em certos casos, nas otites médias crónicas e no ouvido já operado (38).

11. Contabilidade e gestão

11.1. Processamento do receituário e faturação

Para que a farmácia possa ser reembolsada do valor das participações aplicadas pelos diversos organismos, o receituário deve ser enviado para o Instituto da Administração da Saúde e Assuntos Sociais da Região Autónoma da Madeira. Isto aplica-se a todas as receitas faturadas a organismos do Estado. As restantes são enviadas à própria entidade.

Aquando da dispensa, é atribuído a cada receita um lote e um número que vai ser impresso no verso, juntamente com outras informações, tais como o código do operador, data da dispensa e códigos do organismo participante.

Na Farmácia Machico a verificação das receitas aviadas é realizada pelo próprio operador de forma a possibilitar o despiste imediato de qualquer erro que possa ter ocorrido. Depois de verificadas, são separadas por organismo, e ordenadas por número de receita, para mais tarde facilitar uma nova conferência pelo farmacêutico.

Cada lote é constituído por 30 receitas e quando estes estão completos é emitido o verbete de identificação desse lote. Este documento, que deverá ser carimbado e assinado, contém PVP total do lote, custo total para os utentes e o valor participado pelo organismo. No final de cada mês, aquando da faturação mensal, e depois de fechados os lotes, é emitido uma relação resumo dos lotes para cada organismo de participação, e a fatura.

A documentação relativa à faturação é conferida no IASAUDE-RAM que as afere ou rejeita consoante existam ou não erros de aviamento, faturação ou participação. Caso se detete algum erro ou falha, procede-se à correção do valor a pagar à farmácia ou devolução à farmácia mediante justificação do motivo.

12. Conclusão

Este estágio curricular em farmácia comunitária foi uma experiência muito enriquecedora para a minha formação académica, tanto a nível profissional como pessoal. Fui recebida por uma equipa empenhada que ao longo dos três meses sempre me encaminhou e esclareceu da melhor maneira as minhas dúvidas. Além disto, ainda tive a oportunidade de participar em duas formações, uma da Novartis e uma outra da ISDIN.

13. Bibliografia

1. Santos H, Cunha I, Coelho P, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF2009). 3ª edição. Ordem dos Farmacêuticos; 2009.
2. Farmácia e a Comunidade. Disponível em: http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98. Acedido a 25 de Janeiro de 2015.
3. Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República, 1.ª série – N.º 177 – 12 de setembro de 2012.
4. Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
5. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
6. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
7. Deliberação n.º 414/CD/2007. INFARMED. Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS_A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/Delib_414_CD_2007.pdf. Acedido a 25 de Janeiro de 2015.
8. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
9. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
10. Structure and principles. Disponível em: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.
11. Despacho do Ministério da Saúde n.º 6914/98, de 24 de Março. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
12. A Gestão de stocks em Farmácia Comunitária. Disponível em: http://www.arquivo.farmacia.netfarma.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=8436&Itemid=50. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.

13. Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
14. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.
15. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.
16. Circular Informativa n.º 034/CD de 15 de Fevereiro de 2012. Implementação da nova legislação europeia de farmacovigilância.
17. Circular informativa n.º 221/CD/8.1.6 de 01 de Outubro de 2013. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional.
18. Os medicamentos fora de uso também têm remédio. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.
19. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_dispensa.pdf. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.
20. Decreto Lei n.º 68/84 de 27 de Fevereiro. Disponível em: <http://dre.tretas.org/dre/250/>. Acedido a 1 de Fevereiro de 2015.
21. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
22. Produtos Cosméticos. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Acedido a 3 de Fevereiro de 2015.
23. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:pt:PDF>. Acedido a 3 de Fevereiro de 2015.

24. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de Junho. Diário da República, 1.ª série – N.º 118 – 21 de Junho de 2010.
25. Recomendações OMS. Disponível em: <http://www.leitematerno.org/oms.htm>. Acedido a 5 de Fevereiro de 2015.
26. Decreto-Lei n.º 53/2008 de 25 de Março. Diário da República, 1.ª série – N.º 59 – 25 de Março de 2008.
27. Fitoterapia. Disponível em: <http://www.esmtc.pt/index.php/o-curso-de-mtc/a-medicina-tradicional-chinesa/fitoterapia>. Acedido a 6 de Fevereiro de 2015.
28. Lei n.º 45/2003, de 22 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
29. Interações Planta-Medicamento. Disponível em: <http://www.oipm.uc.pt/interacoes/>. Acedido a 6 de Fevereiro de 2015.
30. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho. Diário da República – I Série A n.º 147 – 28 de Junho de 2003.
31. Decreto-Lei n.º 314/2009. Diário da República, 1.ª série – N.º 209 – 28 de Outubro de 2009.
32. Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de Setembro. Diário da República, 1.ª série – N.º 179 – 15 de Setembro de 2009.
33. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
34. Classification of medical devices. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf. Acedido a 6 de Fevereiro de 2015.
35. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
36. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
37. Pomadas de Ácido Salicílico a 1%, 2%, 5%, 10% ou 20% (FGP A.I.1.). Farmacopeia Portuguesa. 8ª edição. 2005.
38. Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.). Farmacopeia Portuguesa. 8ª edição. 2005.

Anexos

Anexo I - Apresentação sobre a terapia endócrina do cancro da mama

Cancro da Mama
Terapia Endócrina

Factores de Risco [1]

- ca Predisposição genética;
- ca Exposição a estrogénios e radiação ionizante;
- ca Baixa paridade;
- ca Dieta ocidental;
- ca Obesidade;
- ca Consumo de álcool.

Tipos de Cancro [2]

- ca Triplo +
- ca Receptores endócrinos (RE) + e HER2 -

ca HER2 +
ca Triplo -

A maioria dos cancros da mama é "Receptores Endócrinos +", isto é, crescem em resposta ao estrogénio. Este tipo de tumores responde à **Terapia Endócrina**.

Terapia Endócrina [1]

- ca Indicada em todas as doentes com expressão de receptores endócrinos detectável;
- ca A escolha do fármaco é determinada pelo estado da doente no que diz respeito à menopausa;
- ca Outros factores incluem diferenças (pouco importantes) na eficácia e efeitos secundários.

Triplo + [3]

Doentes pré-menopáusicas
↓
Tamoxifeno 20mg/dia 5-10 anos

Se a doente entrar na menopausa nos primeiros 5 anos de tratamento é benéfica uma mudança para Letrozol.

Em caso de contra-indicação para o Tamoxifeno pode ser utilizado um agonista GnRH em monoterapia ou combinado com um inibidor da aromatase.

Doentes pós-menopáusicas
↓
Tanto os Inibidores da Aromatase (IA) como o Tamoxifeno são opções válidas:

- ca IA após 2-3 anos de tratamento com Tamoxifeno;
- ca Tamoxifeno durante 5 anos seguidos de 5 anos com IA;
- ca IA durante 5 anos;
- ca Tamoxifeno durante 5 anos.

RE + e HER2 - [3]

Doentes pré-menopáusicas
↓
Tamoxifeno 20mg/dia durante 5 anos

Doentes pós-menopáusicas
↓

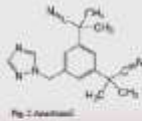
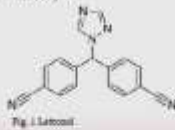
- ca Tamoxifeno 20mg/dia durante 2-3 anos seguido de IA até perfazer 5 anos;
- ca Tamoxifeno durante 5 anos seguido de IA durante outros 5 anos;
- ca IA durante 5 anos;
- ca Tamoxifeno 20mg/dia durante 5 anos

Inibidores da Aromatase [4]



Letrozol e Anastrozol

Inibem a acção da enzima aromatase que converte androgénios em estrogénios pelo processo de aromatização



Inibidores da Aromatase [5]



Ambo são bem tolerados. O letrozol suprime os estrogénios num maior grau que o anastrozol no sangue e tumor mamário.

Não existem diferenças significativas nos scores da QoL entre os dois fármacos.

Estas terapias foram desenvolvidas para aumentar a eficácia e ao mesmo tempo diminuir a toxicidade associada aos moduladores do estrogénio mais tradicionais como o Tamoxifeno.

Inibidores da Aromatase



Os efeitos adversos são idênticos com qualquer um dos fármacos e representam efeitos desta classe e não são específicos do fármaco.

Tendem a causar mais problemas cardíacos e mais perda de densidade mineral óssea que o Tamoxifeno, pelo menos durante os primeiros anos de tratamento.

Tamoxifeno [6]



O tamoxifeno é um antiestrogénio não esteróide que apresenta um espectro de efeitos farmacológicos complexos em diferentes tecidos, como antagonista estrogénico e como agonista.

↓
Tecido uterino

↓
Tecido mamário



Aumenta a incidência de cancro do endométrio e sarcoma uterino.

Bibliografia



- [1] ESMO Guidelines Working Group, *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi7-vi23, 2013
- [2] www.webmd.com, acessado a 20 de Setembro de 2014
- [3] Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento de Cancro da Mama
- [4] www.wikipedia.com, acessado a 20 de Setembro de 2014
- [5] J. Michael Dixon et al, *Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability*, Breast Cancer Res Treat (2011) 125:741-749
- [6] Resumo das Características do Medicamento, INFARMED

Anexo II - Requisição de medicamentos hemoderivados (“via serviço” e “via farmácia”)

Número de série _____ VETERICÁRIO Número de série _____ VETERINÁRIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Empregar no processo clínico do doente)

Medicamento: _____ Serviço: _____

Nome do doente N.º Mec. Data Veterinário	Identificação do doente (nome, R.U., N.º do processo e nº do animal de ID)
---	---

Nota: Este formulário deve ser preenchido com a identificação do doente, quando se pretende registar.

De acordo com o artigo 12.º do Regulamento (UE) nº 609/2014, a utilização deste formulário é obrigatória.

Hemoderivado Nome, dose farmacológica, via de administração Diagnóstico/Justificação Clínica	Quantidade Lote Lab. Original/Farmacêutico N.º Cat. (SESA)
--	---

Formulário de Revisão de Qualidade (RQ) (a preencher pelo Serviço Farmacêutico)

Medicamento	Quantidade	Lote	Lab. Original/Farmacêutico	N.º Cat. (SESA)

Formulário de Revisão de Qualidade (RQ) (a preencher pelo Serviço Farmacêutico)

Medicamento	Quantidade	Lote	Lab. Original/Farmacêutico	N.º Cat. (SESA)

Nota: Este formulário deve ser preenchido com a identificação do doente, quando se pretende registar.

De acordo com o artigo 12.º do Regulamento (UE) nº 609/2014, a utilização deste formulário é obrigatória.

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Empregar pelo Serviço Farmacêutico)

Medicamento: _____ Serviço: _____

Nome do doente N.º Mec. Data Veterinário	Identificação do doente (nome, R.U., N.º do processo e nº do animal de ID)
---	---

Nota: Este formulário deve ser preenchido com a identificação do doente, quando se pretende registar.

De acordo com o artigo 12.º do Regulamento (UE) nº 609/2014, a utilização deste formulário é obrigatória.

Hemoderivado Nome, dose farmacológica, via de administração Diagnóstico/Justificação Clínica	Quantidade Lote Lab. Original/Farmacêutico N.º Cat. (SESA)
--	---

Formulário de Revisão de Qualidade (RQ) (a preencher pelo Serviço Farmacêutico)

Medicamento	Quantidade	Lote	Lab. Original/Farmacêutico	N.º Cat. (SESA)

Formulário de Revisão de Qualidade (RQ) (a preencher pelo Serviço Farmacêutico)

Medicamento	Quantidade	Lote	Lab. Original/Farmacêutico	N.º Cat. (SESA)

Nota: Este formulário deve ser preenchido com a identificação do doente, quando se pretende registar.

De acordo com o artigo 12.º do Regulamento (UE) nº 609/2014, a utilização deste formulário é obrigatória.

Anexo III - Requisição de MEP - Anexo X

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 IV - Alertas de segurança do INFARMED

Ácido Valpróico	Circular Informativa N.º 228/CD/8.1.7. Data: 15/10/2013	Início da revisão de segurança: Novos estudos indicam que os problemas no desenvolvimento das crianças (incluindo o autismo) podem ser prolongados no tempo após utilização durante a gravidez dos medicamentos contendo valproato e ácido valpróico.
	Circular Informativa N.º 222/CD/8.1.6 Data: 10/10/2014	Conclusão da revisão de segurança: Não deve ser utilizado no tratamento da epilepsia ou perturbação bipolar em mulher grávidas ou com possibilidade de engravidar. Caso o tratamento seja insubstituível devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes. Não deve ser utilizado para a profilaxia da enxaqueca em grávidas, e deve ser excluída a possibilidade de gravidez antes de iniciar o tratamento. As doentes devem ser monitorizadas e devidamente informadas sobre os riscos associados a estes medicamentos.
Ambroxol e Bromexina	Circular Informativa N.º 093/CD/8.1.7 Data: 11/04/2014	Início da revisão de segurança pela Agência do Medicamento Belga: Aumento do número de reações alérgicas com ambroxol (incluindo reações anafiláticas). Medicamentos com ambroxol também estão associados a reações adversas cutâneas graves. A bromexina sendo metabolizada in vivo em ambroxol também está incluída na revisão. Os benefícios da utilização não superam os riscos em crianças com menos de 6 anos.
Bromocriptina	Circular Informativa N.º 208/CD/8.1.6. Data: 06/09/2013	Início da revisão de segurança: Identificação de efeitos secundários raros mas potencialmente graves ou fatais: cardiovasculares (ataque cardíaco e AVC), neurológicos (convulsões) e psiquiátricos (alucinações e episódios maníacos). Incide apenas para a utilização na prevenção ou supressão da lactação.

	<p>Circular Informativa N.º 143/CD/8.1.7. Data: 10/07/2014</p>	<p>Conclusão da revisão de segurança</p>
	<p>Circular Informativa N.º 185/CD/ 8.1.7. Data: 21/08/2014</p>	<p>Restrições de utilização: Apenas utilizada por via oral em doses até 2,5mg no caso de morte perinatal e neonatal ou em caso de infeção da mãe por VIH, na prevenção ou supressão da lactação. Não deverá ser utilizada por rotina na prevenção ou supressão da lactação nem para o alívio dos sintomas pós-parto de dor ou ingurgitamento mamário. Contraindicada em doentes com hipertensão ou problemas hipertensivos da gravidez, hipertensão pós-parto e no período puerpério, história de doença coronária arterial ou outros problemas cardiovasculares, ou história de distúrbios psiquiátricos graves. A pressão arterial deverá ser monitorizada.</p>
<p>Ferro</p>	<p>Circular Informativa N.º 151/CD/8.1.7. Data: 28/06/2013</p>	<p>Risco de reações alérgicas: Medicamentos para administração IV contendo ferro podem provocar reações graves de hipersensibilidade que podem ser fatais. Não é recomendada a utilização de uma dose teste para verificar a hipersensibilidade. Monitorização dos sinais e sintomas de hipersensibilidade após cada administração e durante pelo menos 30mn. O risco é maior se há história de alergias, doenças imunológicas ou inflamatórias, história de asma grave, eczema ou outra hipersensibilidade. Não deve ser usado na gravidez, mas se necessário limitado ao 2º e 3º trimestre. Deve ser administrado em instalações com capacidade de reanimação. Interromper em caso de reação alérgica e dar tratamento adequado.</p>
<p>Hidroxietilamida</p>	<p>Circular Informativa N.º 134/CD/8.1.7. Data: 14/06/2013</p>	<p>Recomendação de suspensão: Os doentes tratados apresentarem risco superior de lesão renal com necessidade de diálise e risco superior de mortalidade.</p>
	<p>Circular Informativa N.º 134/CD, de 14/06/2013</p>	<p>Nova revisão da segurança após recomendação de suspensão pelo direito legal dos titulares da AIM.</p>

	Circular Informativa N.º 226/CD/8.1.7 Data: 11/10/2013	<p>Restrições na utilização:</p> <p>Apenas pode ser utilizada no tratamento da hipovolemia devida a perda aguda de sangue e quando a utilização dos cristaloides não for suficiente. Devem ser utilizados na menor dose eficaz e durante o menor período de tempo (<24h).</p> <p>Deve ser feita uma monitorização hemodinâmica contínua para que a perfusão possa ser interrompida assim que forem alcançados níveis adequados. Monitorização da função renal. No caso de administração repetida monitorizar os parâmetros de coagulação. Não deve ser utilizada em doentes com sepsis, queimaduras ou em estado crítico devido ao aumento dos riscos de lesão renal e mortalidade. Contraindicada em doentes com insuficiência renal ou em diálise. Contraindicada em doentes com coagulopatia grave.</p>
Hidroxizina	Circular Informativa N.º 116/CD/8.1.7. Data: 09/05/2014	<p>Início da revisão de segurança:</p> <p>Publicação de dados de farmacovigilância e estudos que identificam um risco potencial de alterações da atividade elétrica cardíaca e arritmias.</p>
Ibuprofeno	Circular Informativa N.º 136/CD/8.1.7 Data: 16/06/2014	<p>Início da revisão de segurança:</p> <p>Avaliar o risco cardiovascular dos medicamentos contendo ibuprofeno de ação sistémica quando utilizados em doses elevadas (2400mg/dia).</p> <p>Avaliar a interação entre o ibuprofeno e doses baixas de ácido acetilsalicílico.</p>

<p>Metoclopramida</p>	<p>Circular Informativa N.º 183/CD/8.1.7. Data: 30/07/2013</p>	<p>Alteração das recomendações de utilização: A duração do tratamento com metoclopramida deve ser limitada a situações agudas (máximo de 5 dias) não devendo ser utilizada em situações crónicas ou como adjuvante em procedimentos cirúrgicos ou radiológicos. Em adultos, a metoclopramida continua indicada para a prevenção de náuseas e vômitos do pós-operatório, náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e emese tardia (mas não aguda) induzida pela quimioterapia, bem como para o tratamento sintomático de náuseas e vômitos incluindo as situações associadas a enxaqueca (em que também pode ser utilizada para aumentar a absorção dos analgésicos orais). Em crianças com mais de 1 ano de idade, a metoclopramida só deve ser utilizada como tratamento de segunda linha para a prevenção de náuseas e vômitos tardios induzidos pela quimioterapia e tratamento de náuseas e vômitos associados ao pós-operatório, sendo contraindicada em menores de 1 ano. Em adultos a dose habitual é de 10 mg até 3 vezes por dia e, em crianças a dose recomendada é entre 0,1 e 0,15 mg por kg de peso, repetida até 3 vezes por dia. Formulações líquidas orais com dosagens superiores a 1 mg/ml serão retiradas do mercado da EU assim como formulações intravenosas com concentrações acima de 5 mg/ml e os supositórios contendo 20 mg. Em populações com risco acrescido de reações adversas cardiovasculares deve-se ter especial cuidado na utilização destes medicamentos, especialmente se administrados por via intravenosa.</p>
------------------------------	--	---

	Circular Informativa N.º 237/CD/8.1.7. Data: 25/10/2013	Confirmação das recomendações de utilização
	Circular Informativa N.º 046/CD/8.1.7. Data: 26/02/2014	Metoclopramida Medinfar, 2,6 mg/ml, gotas orais, solução - Revogação da AIM
Ondansetrom	Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. Data: 02/08/2012	<p>Restrição de dose para os medicamentos injetáveis:</p> <p>A dose única de ondansetrom, administrada por via injetável para o controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia em adultos, não deve exceder 16 mg numa perfusão de, no mínimo, 15 minutos.</p> <p>O ondansetrom causa um prolongamento do intervalo QTc dependente da dose, que pode conduzir a <i>torsades de pointes</i>, assim, aquando da utilização de medicamentos contendo ondansetrom em dose única por via injetável em adultos no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia, não exceder a dose única de 16 mg de ondansetrom, numa perfusão de duração superior a 15 minutos, não administrar medicamentos contendo ondansetrom a doentes com síndrome congénito do prolongamento do intervalo QT, ter precaução na administração destes medicamentos a doentes em risco de desenvolver prolongamento do intervalo QT ou arritmias (presença de insuficiência cardíaca congestiva, bradiaritmias ou distúrbios eletrolíticos, incluindo aqueles causados por medicação concomitante), corrigir a hipocaliemia e hipomagnesiemia antes do início do tratamento com ondansetrom, uma vez que estas alterações aumentam o risco de arritmias malignas, ter precaução na administração do ondansetrom em associação com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, nomeadamente alguns agentes citotóxicos.</p>
Tiocolquicosido	Circular Informativa N.º 264/CD/8.1.7. Data: 22/11/2013	<p>Restrições na utilização:</p> <p>Novos dados experimentais que sugerem que o tiocolquicosido é metabolizado numa substância, designada por M2 ou SL59.0955, que pode lesar as células durante a divisão</p>

		<p>celular, causando aneuploidia. Assim, a EMA e o INFARMED recomendam o seguinte: O tiocolquicosido para uso sistémico só é recomendado para o tratamento adjuvante de contracturas musculares agudas em patologias vertebrais, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos; Não é recomendado para o tratamento prolongado; Para as formulações orais, a dose máxima é de 8 mg de 12 em 12h, durante um período que não deve exceder os 7 dias consecutivos; Para as formulações intramusculares, a dose máxima é de 4 mg de 12 em 12h, durante 5 dias; Os medicamentos contendo tiocolquicosido não devem ser administrados durante a gravidez, o aleitamento ou a mulheres em idade fértil que não utilizem meios contraceptivos; O tratamento dos doentes com tiocolquicosido por via sistémica deve ser revisto na próxima consulta; Os farmacêuticos devem encaminhar os doentes com prescrições repetidas de tiocolquicosido para o médico prescriptor.</p>
<p>Trimetazidina</p>	<p>Circular Informativa N.º 140/CD/8.1.7. Data: 22/06/2012</p>	<p>Recomendação de restrição das indicações de utilização: Foram avaliadas notificações de casos de perturbações da locomoção, tais como, sintomas de parkinsonismo, síndrome das pernas inquietas, tremores e instabilidade da marcha. Assim, a EMA e o INFARMED recomendam: A trimetazidina deve ser prescrita apenas para o tratamento da angina de peito e unicamente como terapêutica adjuvante de segunda linha em doentes não controlados adequadamente ou intolerantes a outra medicação nessa indicação; A trimetazidina não deve ser prescrita para tratamento de acufenos, vertigem ou perturbações da visão; A trimetazidina não deve ser prescrita a doentes com parkinsonismo ou com sintomas de parkinsonismo ou a doentes com insuficiência renal grave; A trimetazidina deve ser interrompida em doentes que desenvolvam perturbações da locomoção tais como sintomas de parkinsonismo. Se esses sintomas persistirem por mais de quatro meses após a interrupção da terapêutica, os doentes devem ser encaminhados para um neurologista; A trimetazidina deve ser prescrita com especial cuidado a doentes com insuficiência renal moderada e a idosos, sendo de considerar uma redução de dose; A terapêutica com trimetazidina deve ser</p>

		revista em todas as consultas.
Zolpidem	Circular Informativa N.º 168/CD/8.1.7. Data: 15/07/2013	Início da revisão de segurança: A EMA iniciou uma revisão dos dados de segurança dos medicamentos contendo zolpidem, após se ter verificado que alguns doentes apresentam sonolência e reações mais lentas no dia seguinte à toma do medicamento, o que pode aumentar o risco de acidentes em atividades que requeiram atenção, como a condução. O PRAC concluiu ser necessária uma revisão e análise mais detalhadas da informação relativa aos benefícios e riscos da utilização do zolpidem, incluindo dados de eficácia para doses mais baixas.
	Circular Informativa N.º 111/CD/8.1.7. Data: 29/04/2014	Conclusão da revisão de segurança: A EMA e o INFARMED recomendam o seguinte: A dose diária de zolpidem continua a ser de 10 mg por dia em adultos e 5 mg por dia nos idosos e em doentes com insuficiência hepática; esta dose não deve ser excedida. Os doentes devem tomar a dose mínima eficaz numa única toma antes de dormir. A toma do zolpidem não deve ser repetida durante a mesma noite. Recomenda-se um período de, pelo menos, 8 horas de intervalo entre a toma de zolpidem e a realização de atividades que careçam de atenção, devido ao risco da diminuição da capacidade de reação.

Anexo V - Receita médica de consultórios e/ou médicos particulares

Receita Médica Nº

ATENTE: *Yuri Macedo (Ferreira)*

REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA
SECRETARIA REGIONAL DOS ASSUNTOS SOCIAIS

Yuri Macedo

Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, intervalo de administração	Quantidade	Observações
<i>Diclofenac 75</i>	<i>10</i>	
<i>[Large handwritten mark]</i>		

[Signature]
20115

1ª VIA

Anexo VI - Receita médica do serviço público

Receita Médica - Farmacéutica Nº

ATENTE: *Fátima D. Ferreira*

REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA
SERVIÇO DE SAÚDE DA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA S. R. L.

Fátima D. Ferreira

1ª VIA

Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, intervalo de administração	Quantidade	Observações
<i>Amoxicilina 20</i>	<i>10</i>	
<i>5/10/5/10</i>		
<i>Glibenclamide 4</i>	<i>4</i>	
<i>Cloxacilina 15/1000</i>	<i>10</i>	
<i>Lulas 100</i>	<i>10</i>	

[Signature]
17/11/11

1ª VIA

Anexo VII - Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária

Patologia especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
Paramiloidose	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
Lúpus	Medicamentos comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Hemofilia	Medicamentos comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Hemoglobinopatias	Medicamentos comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Doença de alzheimer	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011, de 20/09
Psicose maniaco-depressiva	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
Doença inflamatória intestinal	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006
Artrite reumatoide e espondilite anquilosante	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06
Dor oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03
Dor crónica não oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03
Procriação medicamente assistida	Lista de medicamentos referidos no anexo ao	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04

	Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril		
Psoríase	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05
Ictiose	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afeções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014, de 3 de abril	90%	Despacho n.º 5635- A/2014, de 24/04

Anexo VIII - Receita médica especial



Receita médica especial para as tabelas I, II-B, II-C e IV (art. 86.º do DR n.º 61/94, de 12/10)
(Nos termos do art. 15.º do Dec.-Lei n.º 15/93, de 22/1, rect. de 20/2)

Anexo I

Nome do utente _____ N.º _____
Morada _____
N.º do BI ou Cédula Pessoal _____ Idade 12
Cartão de utente n.º _____ Sexo M F

Re: Ritalina LA 30mg duas
7 tab(2)

Nome do médico _____
Morada 23.11.15 Rubrica do médico _____ N.º de inscrição na OM _____

		Medicamento
Medicamento	Medicamento	Medicamento

Validade: 10 dias úteis após a emissão

ESC <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
FACTURAÇÃO	<input type="text"/>
EM	<input type="text"/>
EURO <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
TOTAL	<input type="text"/>

Identificação do adquirente

Nome _____
N.º do BI _____ Idade _____

Farmácia _____
(Carimbo da Farmácia e rubrica do Director Técnico ou seu legal substituto)

(assinatura) _____
(data) _____