



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**A utilização de concentrado de fibrinogénio na
terapia de doenças hemorrágicas
Experiência profissionalizante na vertente de farmácia
comunitária e investigação**

Fábio Manuel Fernandes Pereira

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

Orientador: Dr. João Ribeiro
Coorientador: Dr. Jorge Martinez

Covilhã, Outubro de 2013

*“Every day you may make
progress. Every step may be
fruitful. Yet there will stretch out
before you an ever-lengthening,
ever-ascending, ever-improving path.
You know you will never get to the end of
the journey. But this, so far
from discouraging, only adds to the joy
and glory of the climb.”*

Sir Winston Churchill

Agradecimentos

Depois de 5 anos na Covilhã, cidade que me acolheu, e considerando esta dissertação como um culminar deste percurso académico é com muita satisfação que expresso aqui o mais profundo agradecimento a todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para que fosse possível concretizar este meu objetivo. Agradecer pelo conhecimento que me transmitiram, tornando-me na pessoa que sou hoje.

Aos meus pais, João e Ana, pela forma como me inculcaram a alegria de viver, fazer tudo o melhor possível e a confiança necessária para realizar os meus sonhos.

Ao meu irmão, Énio, pelo apoio prestado, pela compreensão e claro por estar sempre a torcer por mim.

Ao Dr. João Ribeiro e Dr. Jorge Martinez, orientador e coorientador desta tese, pelo apoio, incentivo e disponibilidade demonstrada em todas as fases que levaram à concretização deste trabalho. Foi um privilégio ter trabalhado com os Doutores.

Aos orientadores de estágio, Dr. Rui Pereira e Dr. Ana Figue, e a toda a equipa da Farmácia Freitas pelo conhecimento, apoio, disponibilidade, simpatia, amizade, paciência e conselhos prestados durante o estágio. Foi com muito gosto que estagiei na Farmácia Freitas e sem dúvida que os conhecimentos que adquiri serão cruciais na minha vida profissional.

À equipa do UBIPharma durante o meu tempo de associativismo, pela importância que tiveram na minha formação, e por todos os momentos e adversidades passadas.

Ao Nuno Pinto de Castro pela ajuda e conselhos que me deu durante este curso, não foi simplesmente um colega de casa mas sim um grande amigo.

Aos meus amigos de infância Eduardo Carvalho, Ângela Miranda, Joana Fernandes, João Miguel e David Pereira que estejamos onde estivermos será impossível não estarmos juntos de alguma forma. Um grande pedaço de mim foi formado por vocês.

Aos meus amigos de faculdade Nuno Sá, Joel Teixeira, João Barata, Miguel Peixoto, Luís Lemos, Joana Sousa, Rita Bastos, Sara Esteves, Filipe Guerra, Carla Terra, Carolina Goulão, Mónica Pinto, Marta Ramos e Mariana Rocha pela sua amizade, lealdade e paciência, e por darem sempre a palavra certa.

Não poderei também de deixar de referir e agradecer a quem mais intimamente privou comigo ao longo destes anos que também deixaram a sua presença e marca na minha vida e formação.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, um muito obrigado!

Resumo

O presente trabalho é composto por dois capítulos. O capítulo 1 descreve o projeto de investigação para o título de mestre em ciências farmacêuticas intitulado: “A utilização de concentrado de fibrinogénio na terapia de doenças hemorrágicas”. O capítulo 2 diz respeito ao relatório do estágio curricular desenvolvido em farmácia comunitária.

O estudo descrito no capítulo 1 tem como objetivo avaliar a eficácia da utilização de concentrado de fibrinogénio na diátese hemorrágica, principalmente em estados de hipofibrinogénemia adquirida. O concentrado de fibrinogénio licenciado em Portugal é o Haemocomplettan® CSL Behring. Dados demográficos e dados clínicos de doentes tratados com concentrado de fibrinogénio foram retrospectivamente revisados. Foram registados os valores, quando disponíveis, do pré-tratamento e pós-tratamento de vários parâmetros analíticos, nomeadamente os níveis de fibrinogénio, e da dosagem utilizada por cada doente. No estudo foram incluídos todos os 75 doentes que utilizaram concentrado de fibrinogénio no ano 2011 e 2012 no Centro Hospitalar Cova da Beira. Foram diversas as causas de hemorragia, distribuídas pelos seguintes grupos de diagnósticos: neoplasias; sépsis; patologias digestivas (não oncológicas); patologias obstétricas; pós-operatórias de ortopedia; pós-operatórias de cirurgia abdomino-pélvica e politraumatizados. A mortalidade devido a episódios hemorrágicos correspondeu a 18,7%, principalmente em doentes com neoplasias e sépsis. Em 27 doentes após uma dose média de 3,7g de concentrado de fibrinogénio administrado, o nível médio de fibrinogénio Clauss subiu de 143 mg/l para 255 mg/l. Como principal conclusão, constatou-se que a terapêutica com concentrado de fibrinogénio é eficaz no tratamento das diversas formas de diátese hemorrágica e permite uma administração rápida de uma quantidade precisa de fibrinogénio.

No capítulo 2, o relatório de estágio em farmácia comunitária representa o trabalho desenvolvido durante 800 horas na Farmácia Freitas, em Vieira do Minho. A farmácia comunitária pode ser considerada uma unidade de saúde de extensa ação técnico-científica no doente. Estando numa posição de fácil acesso, privilegiada e integrada no Sistema de Saúde a farmácia tem de ir no encontro às necessidades do doente e da população, prestando um serviço de qualidade e de extrema importância para a sociedade. Este relatório visa descrever as atividades desempenhadas pelo farmacêutico comunitário e toda a sua vertente regulatória.

Palavras-chave

Concentrado de fibrinogénio; Hemostase; Coagulação Sanguínea; Hemorragia massiva; Hipofibrinogénemia; Coagulopatia

Abstract

This work consists of two chapters. Chapter 1 describes the research project for a master's degree in pharmaceutical sciences titled: "The use of fibrinogen concentrate therapy in hemorrhagic diseases." Chapter 2 relates to the report of the traineeship developed in community pharmacy.

The study described in Chapter 1 aims to assess the efficacy of fibrinogen concentrate in bleeding diathesis, especially in states of acquired hypofibrinogenemia. The licensed fibrinogen concentrate in Portugal is Haemocomplettan® CSL Behring. Demographic and clinical data of patients treated with fibrinogen concentrate were retrospectively reviewed. Pre-treatment and post-treatment values of various analytical parameters were recorded, when available, namely fibrinogen levels, and the amount used by each patient. The study included all the 75 patients using fibrinogen concentrate in 2011 and 2012 in Centro Hospitalar Cova da Beira. The causes of bleeding were diverse and grouped into the following diagnostic groups: neoplasms; sepsis; digestive pathologies (non-oncological); obstetric pathologies; postoperative orthopedic surgery; postoperative abdominal-pelvic surgery and poly-trauma. Mortality due to bleeding episodes corresponded to 18.7%, mainly in patients with cancer and sepsis. In 27 patients after a mean dose of 3.7 g administered fibrinogen concentrate, median Clauss fibrinogen level increased from 143 mg/l to 255 mg/l. The main conclusion, is that the fibrinogen concentrate therapy is effective in the treatment of several forms of bleeding diathesis and allows a rapid and precise amount administration of fibrinogen.

Chapter 2 describes the field work developed for a total of 800 hours in the community pharmacy Freitas, in Vieira do Minho. The community pharmacy can be considered a health unity with of extensive technical and scientific action in the patiente. Being integrated in the health system, with a privileged and easy access position, the pharmacy must meet the needs of the patient and the population, providing a quality service of extreme importance to society. This report aims to describe the activities performed by the community pharmacist and all its regulatory aspect.

Keywords

Fibrinogen Concentrate; Haemostasis; Blood Coagulation; Massive Hemorrhage; Hypofibrinogenaemia; Coagulopathy

Índice

CAPÍTULO 1 - A UTILIZAÇÃO DE CONCENTRADO DE FIBRINOGÉNIO NA TERAPIA DE DOENÇAS HEMORRÁGICAS	1
1.1.Enquadramento e Objetivos	1
1.2.Função Hemostática	2
1.2.1.Fisiologia da Coagulação	2
1.2.2.Principais Alterações na Função Hemostática	6
1.2.2.1.Anomalias na hemostase primária	6
1.2.2.2.Anomalias na coagulação.....	7
1.2.2.3.Trombose	8
1.2.3.Diátese Hemorrágica	8
1.2.4.Diagnóstico Laboratorial	11
1.2.4.1.Hemostase primária	11
1.2.4.2.Testes de coagulação	11
1.2.5.Abordagem Terapêutica da Diátese Hemorrágica	13
1.2.5.1.Reposição de volume	14
1.2.5.2.Concentrados de plaquetas	14
1.2.5.3.Plasma fresco congelado (PFC).....	15
1.2.5.4.Crioprecipitados	15
1.2.5.5.Concentrados de complexo protrombínico (PCC)	15
1.2.5.6.Fatores de coagulação isolados	16
1.2.5.7.Fator VIIa recombinante.....	16
1.2.5.8.Colas de fibrina	17
1.2.5.9.Concentrado de fibrinogénio	17
1.3.Fibrinogénio no Controlo de Hemorragias	18
1.4.Utilização de Concentrado de Fibrinogénio no Centro Hospitalar Cova da Beira	21
1.4.1.Métodos	22
1.4.1.1.Tipo de estudo	22
1.4.1.2.População estudada	22
1.4.1.3.Parâmetros de avaliação	22
1.4.2.Resultados e Discussão	23
1.4.2.1.Dados demográficos	23
1.4.2.2.Serviço clínico utilizado (centro de custo).....	24
1.4.2.3.Diagnósticos	24
1.4.2.4.Taxa de óbitos	25

1.4.2.5.Duração do tratamento	26
1.4.2.6.Doses administradas	27
1.4.2.7.Parâmetros analíticos de coagulação	29
1.4.2.8.Terapêuticas	30
1.4.3.Conclusões	32
1.5.Bibliografia.....	34
CAPÍTULO 2 - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	39
2.1.Introdução.....	39
2.2.Organização da Farmácia.....	39
2.2.1.Legislação e Entidades Relacionadas com a Atividade Farmacêutica	39
2.2.2.Recursos Humanos	41
2.2.3.Localização e Espaço Físico	42
2.2.4.Sistema Informático	43
2.3.Informação e Documentação Científica.....	44
2.4.Aprovisionamento e Armazenamento	45
2.4.1.Aquisição	45
2.4.2.Receção de Encomendas.....	46
2.4.3.Devolução de Produtos Farmacêuticos.....	47
2.4.4.Armazenamento	48
2.4.5.Controlo de Prazos de Validade	48
2.5.Medicamentos e outros Produtos de Saúde	49
2.6.Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	51
2.6.1.Considerações Éticas, Deontológicas e Técnicas	51
2.6.2.Farmacovigilância.....	53
2.6.3.Reencaminhamento de Medicamentos Fora de Uso.....	54
2.7.Dispensa de Medicamentos.....	54
2.7.1.Receção da Prescrição e Confirmação da sua Validade/Autenticidade	54
2.7.2.Interpretação da Prescrição.....	56
2.7.3.Verificação Farmacêutica da Receita após a Dispensa	57
2.7.4.Regimes de Comparticipação	57
2.7.5.Dispensa e Controlo de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	59
2.7.6.Dispensa de um Produto ao abrigo de um Protocolo	59
2.7.7.Enquadramento Legislativo relativo à Dispensa de Genéricos	60
2.8.Automedicação	60
2.9.Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde	61

2.9.1. Produtos Fitoterapêuticos e Nutracêuticos.....	61
2.9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial e Infantis.....	62
2.9.3. Produtos de Cosmética, Dermofarmácia e Higiene	62
2.9.4. Dispositivos Médicos	63
2.9.5. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário	64
2.10. Outros Cuidados de Saúde e Serviços Prestados	64
2.10.1. Determinação do Índice de Massa Corporal (IMC).....	65
2.10.2. Medição da Pressão Arterial	65
2.10.3. Determinação do Colesterol Capilar Total	66
2.10.4. Determinação da Glicemia Capilar	67
2.11. Preparação de Medicamentos	67
2.12. Contabilidade e Gestão.....	68
2.12.1. Princípios gerais da Legislação Laboral.....	68
2.12.2. Gestão de Receituário	69
2.12.3. Documentos Contabilísticos e Princípios Fiscais	70
2.13. Conclusão	70
2.14. Bibliografia	72
ANEXOS	75
Anexo I: Conceitos contabilísticos a considerar na gestão da farmácia comunitária	75

Lista de Figuras

Figura 1 - Função hemostática endotelial	3
Figura 2 - Hipótese clássica da cascata da coagulação. Cascata de reações iniciadas quando o sangue é exposto a uma superfície carregada negativamente (via intrínseca) ou quando é exposto ao fator tissular (via extrínseca).	3
Figura 3 - Representação das fases de iniciação, amplificação e propagação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares	4

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição por género dos doentes em estudo	23
Gráfico 2 - Distribuição por idades dos doentes em estudo	23
Gráfico 3 - Distribuição das administrações de concentrado de fibrinogénio por serviço clínico	24
Gráfico 4 - Distribuição dos doentes por grupo de diagnóstico	25
Gráfico 5 - Distribuição dos óbitos por grupo de diagnóstico.....	26
Gráfico 6 - Duração do tratamento de concentrado de fibrinogénio.....	26
Gráfico 7 - Distribuição por dose total administrada (em gramas)	27
Gráfico 8 - Distribuição das administrações de concentrado de fibrinogénio por regime de dose utilizado	28
Gráfico 9 - Variação dos níveis plasmáticos de fibrinogénio após administração de concentrado de fibrinogénio.....	30
Gráfico 10 - Representação das associações de PFC e PCC com concentrado de fibrinogénio	31

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Representação da % de óbitos relativamente à dose total administrada	28
Tabela 2 - Representação da % de óbitos relativamente ao regime de dose utilizado	29
Tabela 3 - Representação da % de óbitos relativamente à terapêutica utilizada.....	31
Tabela 4 - Regimes de participações especiais	58

Lista de Acrónimos

ADP	Adenosina Difosfato
ADSE	Direcção-Geral de Protecção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
APTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
AT	Antitrombina
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
DCI	Dominação Comum Internacional
HMWK	Cininogénio da Alto Peso Molecular
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
INR	Relação Internacional Normalizada
IRC	Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas
IRS	Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Singulares
ISI	<i>International Sensitivity Index</i>
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PCC	Concentrado Complexo Protrombínico
PFC	Plasma Fresco Congelado
PK	Pré-caliceína
PT	Tempo de Protrombina
PVP	Preço de Venda ao Público
SAM	Sistema de Apoio ao Médico
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TF	Fator Tissular
tPA	Ativador do Plasminogénio Tissular
TT	Tempo de Trombina
UCI	Unidade Cuidados Intensivos
uPA	Ativador do Plasminogénio Urinário
vWF	Fator de <i>von Willebrand</i>

CAPÍTULO 1 - A UTILIZAÇÃO DE CONCENTRADO DE FIBRINOGENIO NA TERAPIA DE DOENÇAS HEMORRÁGICAS

1.1. Enquadramento e Objetivos

A hemostase é um dos mais complexos sistemas de autodefesa fisiológicos, não só por estar envolvida no controle da fluidez sanguínea, mas também por interferir nos principais processos fisiopatológicos. Uma das consequências da sua desregulação, que pode ser de etiologia diversa, é a ocorrência de hemorragia (diátese hemorrágica) que, dependendo da sua severidade pode, em certos casos, por em risco a sobrevivência do doente, sendo necessária uma rápida e eficiente intervenção. Contudo, as hemorragias severas são, também elas, um fator limitante à continuidade de procedimentos médicos ou cirúrgicos, necessários à prossecução do plano terapêutico instituído. Assim, é necessária uma abordagem muitas vezes multidisciplinar, bem orientada e, quase sempre intensiva, destas coagulopatias, com a melhor alocação possível dos recursos disponíveis para o seu tratamento, quer pela emergência, quer pelo impacto económico de que se revestem os medicamentos usados nestas situações, fator de extrema importância na atualidade.

No âmbito hospitalar são várias as opções e abordagens terapêuticas existentes, nomeadamente medicamentos derivados do plasma humano, cuja utilização depende de circunstâncias tão diversas como a patologia de base, a gravidade da diátese e fatores inerentes ao doente, com o objetivo final de reposição da normalidade da hemostase sanguínea, objetivo esse nem sempre atingido, com consequências para a sobrevivência do doente. Com o intuito de aumentar o mais possível a sobrevivência, é de toda a conveniência tentar estabelecer protocolos que tentem adequar o mais possível a conduta clínica e os produtos utilizados à situação e história do doente.

Neste sentido e numa atualidade cada vez mais preocupada com avaliação da eficácia das terapêuticas utilizadas e racionalização dos custos, o Dr. João Ribeiro, farmacêutico do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), propôs-me fazer uma avaliação dos benefícios da utilização de Concentrado de Fibrinogénio Humano nos anos 2011 e 2012, contando para o efeito, com o apoio do Serviço de Imunohemoterapia, na pessoa do seu Diretor, Dr. Jorge Martinez. Será também objetivo deste estudo, possibilitar que as conclusões que venham a ser tiradas, contribuam de alguma maneira para o estabelecimento de linhas orientadoras para uma utilização segura e eficaz, o mais correta possível, desta terapêutica.

1.2. Função Hemostática

1.2.1. Fisiologia da Coagulação

O sistema hemostático protege o sistema vascular e permite que, em caso de lesão, os tecidos sejam reparados e as suas funções restabelecidas. Depende de complexas interações entre a parede dos vasos, as plaquetas e os processos de coagulação e fibrinólise. É um dos mecanismos de defesa mais básicos do organismo pois preserva a integridade da circulação e limita a perda de sangue. [1-3]

A sequência de reações locais que culmina no controlo da hemorragia, a partir de um vaso lesado, define-se como hemostase. Este processo está dividido em duas fases, primária e secundária, e depende de um equilíbrio entre o processo pró-coagulante e anticoagulante. A hemostase primária ocorre rapidamente após lesão vascular, com formação do trombo plaquetário e vasoconstrição. Em seguida, ocorre a hemostase secundária com a exposição de células que expressam o fator tissular (FT) e a formação de fibras de fibrina insolúveis, através da ação dos fatores de coagulação serino proteases. [4, 5]

As plaquetas são essenciais para a hemostase primária, embora também desempenhem um papel na reparação de tecidos, na defesa do hospedeiro e na regulação do tónus vascular. [4, 6] No estado de repouso, o endotélio funciona como um anticoagulante eficaz. A sua carga superficial negativa repela as plaquetas, e o óxido nítrico e a prostaciclina inibem a função plaquetária. Propriedades anticoagulantes são reforçadas pela expressão à superfície da trombomodulina e sulfato de heparina (figura 1). No entanto, após a estimulação por citocinas ou dano nos tecidos, torna-se rapidamente num endotélio trombótico. [1]

O dano tecidual interrompe a integridade da membrana basal endotelial expondo a matriz extracelular subjacente e fatores hemostáticos trombóticos, incluindo colagénio, fator de *von Willebrand* (vWF), fibronectina (promove adesão plaquetar) e o fator tissular. Adesão e agregação plaquetária são promovidas pela exposição do colagénio subendotelial, sendo que os principais intervenientes nesta ligação são o vWF e o fibrinogénio. [1, 2, 6] Enquanto isso, a secreção de fator tissular inicia a geração de fibrina, enquanto a fibrinólise é inibida pela secreção do inibidor da ativação de plasminogénio (figura 1). Propriedades anticoagulantes são também reguladas pela redução da expressão à superfície de trombomodulina e sulfato de heparina. [1, 3, 7]

Enquanto hemostase primária se refere à formação do trombo plaquetário, a hemostase secundária envolve a complexa interação de fatores de coagulação, que formam cadeias de fibrina utilizadas para reforçar o coágulo de plaquetas. Os fatores de coagulação são sintetizados maioritariamente no fígado e circulam na corrente sanguínea, à exceção do fator tissular, que pode ser encontrado no compartimento extravascular. Os fatores V, XII e XIII, também podem ser encontrados nas plaquetas. Alguns deles necessitam de vitamina K para serem totalmente ativos (fatores II, VII, IX e X). [3, 8]

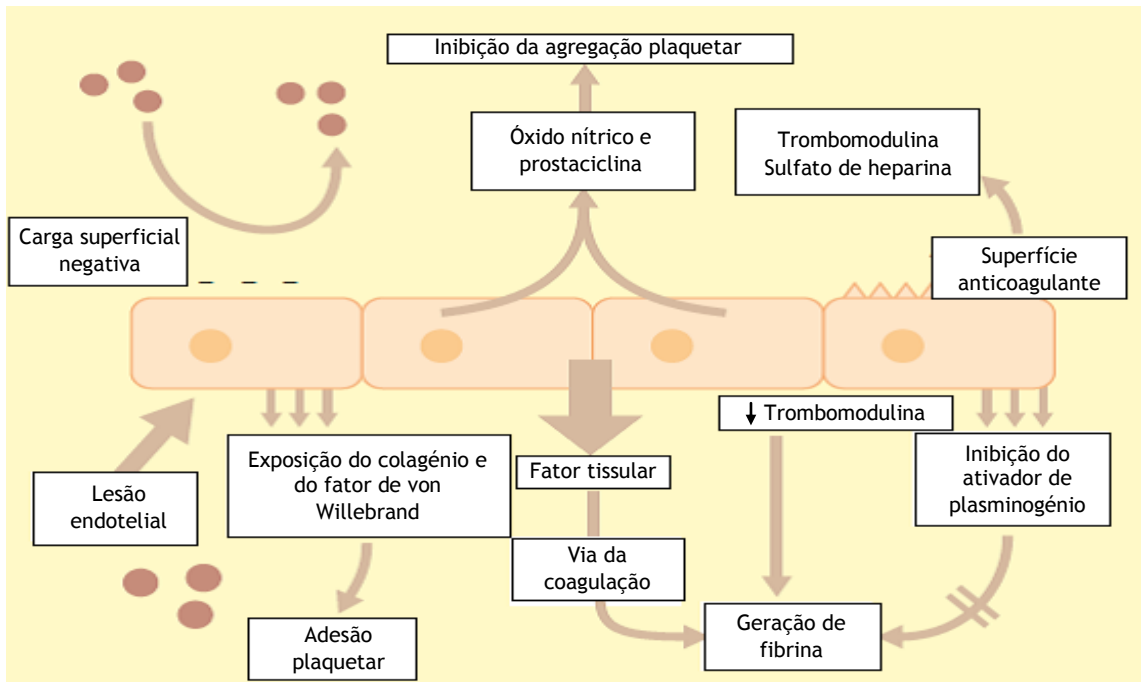


Figura 1 - Função hemostática endotelial [1]

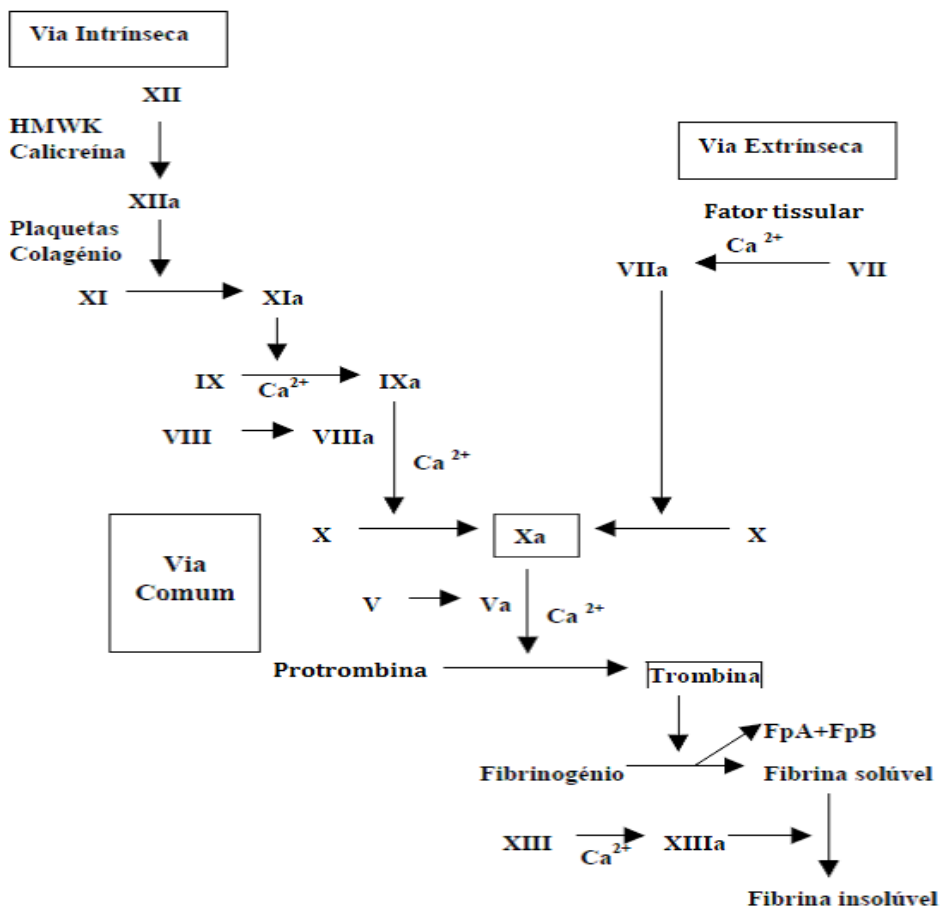


Figura 2 - Hipótese clássica da cascata da coagulação. Cascata de reações iniciadas quando o sangue é exposto a uma superfície carregada negativamente (via intrínseca) ou quando é exposto ao fator tissular (via extrínseca). *Legenda:* HMWK - cininogénio de alto peso molecular; Fp - fibrinopeptídeo. (adaptado de [1])

O conceito tradicional de cascata de coagulação é baseado no conceito de via de coagulação intrínseca e extrínseca. Este modelo *in vitro* continua a ser útil para fins de diagnóstico, permitindo compreender os testes laboratoriais da coagulação no caso de irregularidades na via extrínseca (tempo de protrombina), via intrínseca (tempo de tromboplastina parcial ativada) e via comum (tempo de trombina) (figura 2). Mas foi em grande parte substituído pelo modelo baseado na célula, que melhor descreve o processo de coagulação e a sua interação com as plaquetas *in vivo* (figura 3). Este modelo subdivide o processo de coagulação em três fases distintas, a iniciação, amplificação e propagação. [1, 2]

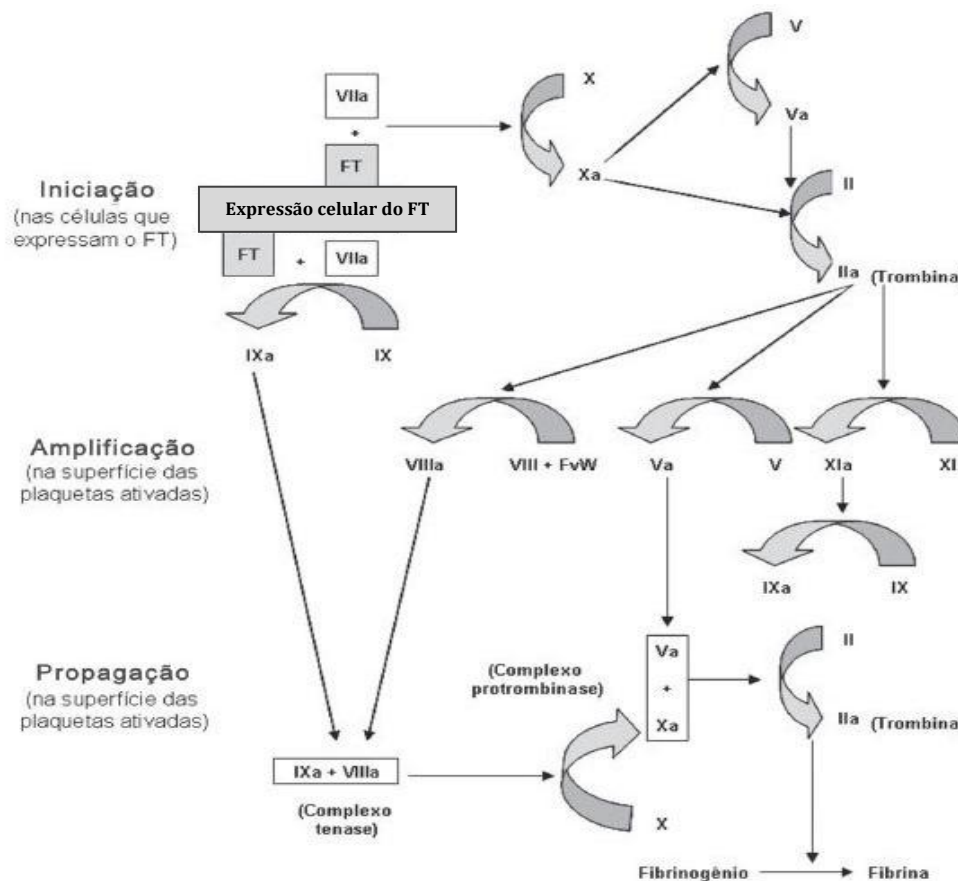


Figura 3 - Representação das fases de iniciação, amplificação e propagação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares. *Legenda:* FT - fator tissular (adaptado de [4])

A coagulação inicia-se com a ligação do fator tissular exposto ao fator VII em circulação e, em menor extensão, ao fator VIIa. O complexo TF / fator VIIa leva à ativação da protrombina, resultando na formação de uma pequena quantidade de trombina. Este processo faz, também, com que haja ativação do fator IX. [4, 9]

A trombina liga-se ao seu receptor GPIb (glicoproteína Ib) na superfície das plaquetas próximas. Isto faz com que ocorra a clivagem da protease ativadora da proteína 1 (PAR-1), resultando na ativação e desgranulação das plaquetas. A trombina, por sua vez, amplifica a cascata de coagulação, através da ativação dos fatores V, XI e VIII libertando-o do vWF. [4, 9]

Todos os fatores de coagulação necessários para a propagação estão agora localizados à superfície das plaquetas, na sua forma ativada. A primeira fase é a formação do “complexo de tenase” (composto por fator IXa, fator VIIIa e cálcio), que provoca ativação do fator X às plaquetas. Em seguida, o fator XIa ativa o fator IX à superfície das plaquetas para completar o já formado (fator IXa) durante fase de iniciação. O fator Xa na membrana das plaquetas forma um complexo com fator Va e cálcio, conhecido como o “complexo da protrombinase”. Este complexo tem maior avidéz para a conversão da protrombina em trombina que conduz a um elevado aumento de trombina. Este aumento influencia muito a formação de um coágulo estável. Primeiro leva à clivagem dos fibrinopeptídeos A e B do fibrinogénio formando a fibrina. Segundo expõe locais de reconhecimento, permitindo a polimerização das cadeias de fibrina com trombina ativada, fator XIII, levando a uma maior estabilidade do coágulo. A trombina também cliva o recetor da protease ativadora da proteína 4 (PAR-4) das plaquetas causando mais desgranulação e retração de coágulo antes de se incorporar na estrutura do coágulo em desenvolvimento. [4, 9]

A coagulação tem um estreito sistema de regulação, de extrema importância na centralização da resposta hemostática no local da lesão. A fluidez sanguínea é mantida pelo próprio fluxo de sangue, pela adsorção de fatores de coagulação às superfícies celulares ativadas e também pela presença de vários inibidores plasmáticos com modos de atuação distintos. [10] Para limitar a resposta pró-coagulante ao local da lesão existem várias vias reguladoras, entre as quais a da:

- Antitrombina (AT);
- Proteína C.

Antitrombina (também conhecida como antitrombina III) é sintetizada no fígado e circula em elevadas concentrações plasmáticas, sendo provavelmente o mais importante inibidor da coagulação. A AT inativa várias proteases, particularmente a trombina não ligada à fibrina, mas também os fatores IXa, Xa e XIa. A ação da AT é dependente da presença do seu cofator heparina. A via da proteína C tem como função a inativação dos fatores Va e VIIIa. Esta via tem quatro componentes principais, nomeadamente a proteína C, trombomodulina, proteína S e o recetor endotelial da proteína C. A proteína C, sintetizada no fígado, é dependente da vitamina K que circula no plasma e requer ativação pela trombina, para formar a proteína C ativada (PCA). [4, 11]

Relativamente à remoção do coágulo, processo fisiológico conhecido por fibrinólise, consiste na dissolução da fibrina. Este processo é constituído por uma série de proteínas (ativadoras e inibidoras) produzidas essencialmente pelo fígado, endotélio vascular e plaquetas. [3, 10] Os principais intervenientes na fibrinólise são o ativador do plasminogénio tissular (tPA) e o ativador do plasminogénio urinário (uPA), que convertem o plasminogénio (adsorvido ao coágulo de fibrina) em plasmina. A plasmina hidrolisa as ligações de arginina e lisina nos seus principais substratos, fibrinogénio, fibrina e fatores V, VIII e XIII. A clivagem de fibrinogénio e fibrina gera fragmentos X e Y que inibem a trombina e a polimerização da

fibrina, respetivamente. A produção de plasmina confina-se à área de trombose porque o tPA e certas formas de uPA ativam, eficazmente, o plasminogénio que se encontra ligado à fibrina. [1, 12]

1.2.2.Principais Alterações na Função Hemostática

A hemostase, definida como a sequência de eventos fisiológicos que culmina na cessação espontânea de hemorragias vasculares, requer a interação de três sistemas biológicos principais: vasos sanguíneos, plaquetas e proteínas da coagulação. Anomalias quantitativas ou qualitativas em qualquer um destes componentes podem originar uma hemorragia, podendo ser de origem congénita ou adquirida, provocando na sua maior parte hemorragia subcutânea, ou nas mucosas, que podem aparecer de forma espontânea, ou após traumatismo mínimo. Entretanto a ativação de um ou mais sistemas pode desencadear uma trombose arterial ou venosa. [1, 3, 13]

1.2.2.1.Anomalias na hemostase primária

Relativamente à hemostase primária as anomalias mais frequentes estão relacionadas com as plaquetas e com o fator de *von Willebrand*. [3, 13]

Trombocitopenia

A trombocitopenia é a doença mais comum de plaquetas, definida como baixa contagem de plaquetas, e é comumente adquirida. Mecanismos patogénicos incluem a produção insuficiente, distribuição anormal, ou destruição excessiva de plaquetas. Relativamente à destruição excessiva pode ser causada por microangiopatia, anomalias plaquetárias hereditárias ou mecanismos imunológicos. [13, 14]

Quando associada a leucopenia e baixo teor de hemoglobina, ou anomalias dos glóbulos vermelhos, pode suspeitar-se ser de origem medular (doença hematológica maligna, ou aplasia medular). [3]

Quando associada a teor baixo de hemoglobina, mas sem alterações nos leucócitos, ou nos glóbulos vermelhos, a trombocitopenia é normalmente uma consequência, e não a causa da hemorragia. Neste caso pode aparecer associada a situações patológicas específicas, como doença autoimune, esplenomegalia, cirrose hepática, sépsis, ou ser de origem iatrogénica. [3]

Anomalias qualitativas das plaquetas

Anomalias raras mas associadas a hemorragias significativas, tais como alterações no recetor GPIb (síndrome de *Bernard-Soulier*) e no recetor GPIIb-IIIa (síndrome *Glanzman*). A contagem de plaquetas é normal na síndrome *Glanzman*, mas tende a ser baixa na síndrome de *Bernard-Soulier* e diminui ainda mais com a hemorragia. No entanto, neste grupo, as

anomalias mais frequentes são as adquiridas que, ao contrário das anteriores, são induzidas por agentes anti-agregantes plaquetares largamente utilizados, como o ácido acetilsalicílico, que inibe de forma irreversível o tromboxano A₂, e o clopidogrel, que inibe a ativação plaquetar dependente de ADP. [3, 15]

Doença de Von Willebrand

É a anomalia hemorrágica congênita mais frequente, causada por uma desordem qualitativa ou quantitativa de fator de *von Willebrand*, com uma prevalência estimada, em geral, de 0,6-1,3%. A doença sintomática tem uma prevalência inferior, cerca de 0,01% (1/10 000). Pode ser causada por déficit parcial do fator de *von Willebrand* (doença de tipo 1), ou por variantes qualitativas desse fator (doença de tipo 2). Uma deficiência total de fator de *von Willebrand* (doença de tipo 3) é mais raro, podendo levar a hemorragia severa. [3, 13, 16, 17]

1.2.2.2. Anomalias na coagulação

Todas as deficiências de fatores de coagulação, à exceção da deficiência de fator XII acarretam risco de hemorragia, que varia com o tipo e nível de fator deficitário, e de fatores genéticos. A hemorragia causada por deficiência de fatores de coagulação ocorre normalmente em tecidos profundos, como músculos e junções, e pode originar hematomas e hemartroses. [3, 18]

Anomalias da coagulação congênitas

As mais frequentes anomalias de fatores de coagulação são a hemofilia A (deficiência do fator VIII) e hemofilia B (deficiência fator IX). Contrariamente, as deficiências de fatores XI e VII são mais raras, e apresentam expressão clínica muito variável. Também as deficiências de fatores X e II têm uma prevalência muito baixa e manifestações heterogêneas. [3, 13]

Uma outra anomalia da coagulação é a relacionada com a deficiência de fibrinogênio, que pode ser total (afibrinogêmia) ou parcial (hipofibrinogêmia). Também podem ocorrer defeitos qualitativos no fibrinogênio, denominando-se estas situações por disfibrinogêmia. Todas podem ter expressão clínica variável. [3, 18]

Anomalias da coagulação adquiridas

São mais frequentes que as congênitas e originadas sobretudo por disfunção hepática (com diminuição da síntese de todos os fatores exceto o VIII), hemodiluição por transfusões sucessivas e expansores plasmáticos, ou consumo excessivo devido a coagulação intravascular disseminada (CID). Também a deficiência de vitamina K, quer por carência nutricional, quer por terapia prolongada com antagonistas da vitamina K, pode levar à diminuição dos fatores

II, VII, IX e X. Menos frequente é a deficiência adquirida de um único fator de coagulação, que pode estar relacionada com anticorpos específicos, espontâneos, ou induzidos por doença autoimune, ou doença linfoproliferativa. [3]

1.2.2.3. Trombose

Trombose refere-se à formação de uma massa anormal no lume vascular de um organismo vivo, a partir dos constituintes do sangue. Envolve fatores vasculares, celulares e humorais. As anomalias da parede vascular, as alterações do fluxo sanguíneo e a hipercoaguabilidade são os principais fatores na patofisiologia da trombose. A trombose venosa e arterial, conjuntamente com a embolia, são as causas de maior morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos.

Na trombose arterial, há uma clara relação entre a lesão do vaso sanguíneo e a formação do trombo. Os trombos que precipitam o enfarte do miocárdio, por exemplo, são geralmente precedidas pela ruptura de placa aterosclerótica, expondo ligantes de adesão plaquetar, como vWF, colagênio e também o fator tissular. [13, 19]

Os processos que iniciam a trombose venosa são muito diferentes daqueles que iniciam a trombose arterial. Considerando que as plaquetas formam o trombo arterial e são os componentes celulares mais próximos da parede vascular, no trombo venoso é a fibrina que parece ser a substância de fixação do trombo à parede do vaso, com as plaquetas ligadas à jusante da fibrina. Uma lesão grave na parede vascular, não é um pré-requisito para trombose venosa, como é para trombose arterial. [19]

1.2.3. Diátese Hemorrágica

Diátese hemorrágica é a tendência para ocorrência de hemorragia sem uma causa aparente (hemorragias espontâneas) ou hemorragia mais severa ou prolongada após um traumatismo, procedimento invasivo, ou estados clínicos como sejam alguns tipos de neoplasia, sépsis e choque. [20] Uma hemorragia deve-se a anormalidades da parede vascular, das plaquetas e dos sistemas de coagulação ou de fibrinólise, traduzindo, para além de uma lesão de um vaso, uma doença hereditária ou adquirida do sistema hemostático.

Relativamente às situações clínicas que podem originar diátese hemorrágica, estas podem ser de índole muito diversa, variando também a respetiva patofisiologia, e abordagem terapêutica, sendo que, para além das anteriormente referidas, as mais comuns são o trauma, cirurgia (principalmente a cardíaca e hepática), doença gastrointestinal e hepática, aneurisma da aorta, doença obstétrica, queimados, iatrogénica (por anticoagulantes orais) e anomalias congénitas. [4, 21]

Hemorragia *major* é a principal causa de mortalidade em todo mundo. [20] A perda sanguínea massiva é arbitrariamente definida como a perda de um determinado volume sanguíneo dentro de um período de 24 h, sendo que esse volume no adulto corresponde a

aproximadamente 7% do peso corporal ideal e em crianças a 8-9%. Definições alternativas, podem ser mais úteis na situação hemorrágica aguda, incluem uma perda de volume sanguíneo de 50% em 3 horas ou uma taxa de perda de sangue de 150 ml/min. [22, 23]

É imperativo reconhecer a perda sanguínea major o mais cedo possível, instituir uma ação efetiva prontamente e evitar as suas consequências. [23] O objetivo do tratamento imediato é sempre o de manter um adequado fornecimento de oxigénio aos tecidos, através da restauração do volume sanguíneo e de hemoglobina, conseguir a hemostase através do tratamento cirúrgico de qualquer fonte de hemorragia e corrigir a coagulopatia pelo uso criterioso de componentes sanguíneos. [22, 23]

A extensão, gravidade e as consequências das alterações fisiológicas que podem ocorrer na hemorragia massiva é proporcional ao volume de sangue perdido. Com a perda de até 750 ml (0-15% o volume sanguíneo) há uma alteração fisiológica mínima. Após a perda de 15-30% do volume de sangue, ocorre estimulação simpática, resultando em taquicardia, ligeira hipotensão e moderada hiperventilação, devido a reduzida oxigenação dos tecidos. A perda de 30-40% do volume sanguíneo leva a ocorrência de choque hemorrágico com coagulopatia, enquanto a perda de mais de 40% do volume sanguíneo põe em risco a vida ocorrendo a falha na perfusão dos órgãos vitais. [20, 21]

Como tratamento, uma hemorragia massiva requer a transfusão de elevados volumes de eritrócitos e componentes do plasma, sendo que as indicações para componentes plasma são:

- Com objetivo terapêutico, para substituir o défice de proteínas da coagulação;
- Com objetivo profilático, antecipando as mudanças no estado de coagulação que possam ocorrer.

Especificamente, os componentes do plasma são administrados para garantir que estão presentes suficientes moléculas pró-coagulantes e para evitar hipofibrinogénemia. [24] Os componentes do plasma mais comumente usados em hemorragia massiva são os cristalóides e colóides como reposição de volume, e plasma fresco congelado e crioprecipitado como fontes de fatores de coagulação. Outros produtos do plasma disponíveis são os concentrados do complexo protrombínico, fatores de coagulação individuais para doentes com deficiência de um determinado fator de coagulação (por exemplo, fator II, fator VII, fator VIII, fator IX e fator X, antitrombina III, fibrinogénio) e colas de fibrina. Fator VIIa recombinante também tem vindo a ser utilizado no tratamento de hemorragia massiva severa. [21, 25] Sendo que quase todos estes produtos de plasma existem hoje comercializados como medicamentos, tendo para o efeito autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal.

Coagulopatias são, portanto, uma consequência comum de hemorragia massiva quando a perda de sangue é superior a 30% do volume sanguíneo. Estas podem ser congénitas, como a hemofilia, ou a doença de *von Willebrand*, ou adquiridas, que resultam de uma biossíntese inadequada das proteínas coagulantes, ou de uma inibição direta ou indireta dos fatores ativadores do coágulo, ou de um consumo muito superior à sua produção. As

desordens hemorrágicas congénitas devem-se apenas à deficiência de um único fator (hemofilia, afibrinogénemia), enquanto as coagulopatias adquiridas por trauma, consumo, ou diluição são geralmente de natureza multifatorial, sendo os principais contribuintes:

- Hemodiluição, resultado da transfusão maciça de fluidos e sangue, que não contém em quantidade suficiente as proteínas coagulantes do plasma;
- Hipotermia, causando disfunção plaquetária e incapacidade de formar coágulo;
- Ativação da cascata de coagulação e fibrinolítica;
- Lesão das células endoteliais, a qual ativa a coagulação intravascular levando a uma coagulopatia de consumo e CID;
- Acidose, resultado de choque hemorrágico, hipovolémia e transfusão de concentrados de eritrócitos;
- Síntese hepática dos fatores de coagulação;
- Clearance de fatores de coagulação comprometida, resultante de choque;
- Libertação de fator tissular na circulação sanguínea.

Como consequência destas alterações, há uma deficiência de fatores de coagulação, incluindo pró-coagulantes, anticoagulantes, proteínas fibrinolíticas e antifibrinolíticas, que resulta na falha da hemostase. [21, 26] A alteração da coagulação associada mantém a perda de sangue por hemorragia, que, por sua vez, condicionará níveis baixos de hemoglobina. Para corrigi-los são normalmente prescritas transfusões e/ou reposição de volume com cristalóides, provocando hemodiluição associada com a diluição de fatores de coagulação, agravando ainda mais o potencial de excessiva hemorragia e eventual coagulopatia.

Todos estes fatores referidos combinam-se para criar a “tríade letal” de acidose, hipotermia e coagulopatia em curso (“ciclo vicioso”). Este “ciclo vicioso” pode resultar em anomalias na firmeza do coágulo, devido a deficiência de fibrinogénio e trombocitopenia, diminuição da estabilidade do coágulo devido a hiperfibrinólise, e coagulação prolongada devido a deficiência de vários fatores de coagulação [20, 26, 27] No entanto, os conceitos de controlo de danos cirúrgicos e ressuscitação evoluíram como regimes de tratamento agressivos para evitar o desenvolvimento da “tríade letal”, conhecido como transfusão maciça. [20]

Relativamente à transfusão maciça, observações retrospectivas indicam que os eritrócitos, plasma e plaquetas numa relação de 1:1:1, ou seja, quantidades iguais de eritrócitos, plasma fresco congelado ou crioprecipitado e concentrado de plaquetas devem ser fornecidos aos doentes com hemorragia massiva, os quais simulam a composição de sangue total. [20, 22, 26] Também devem ser administrados fatores de coagulação concentrados isolados após diagnóstico de defeitos de fatores coagulação específicos. [26]

1.2.4. Diagnóstico Laboratorial

Os testes de avaliação laboratorial são utilizados primeiramente para mensurar efeitos combinados de fatores que influenciam uma fase particular da hemostase, tais como contagem de plaquetas, tempo de hemorragia, tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT), tempo de protrombina (PT), relação internacional normalizada (INR) e tempo de trombina (TT). Poderão ser complementados com testes específicos (como por exemplo análise do fibrinogénio plasmático) que avaliam o nível ou a função de um fator da coagulação ou a função plaquetária para que seja estabelecido um diagnóstico definitivo e correto.

1.2.4.1. Hemostase primária

Contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas é normalmente entre 150 e 450 x 10⁹/l sangue. O número absoluto de plaquetas é medido por contadores de partículas automático, como parte de um hemograma completo. Esta contagem é normalmente precisa e têm excelente linearidade, com uma sensibilidade de teste nas 5,000 a 10,000 plaquetas/ μ l. A contagem de plaquetas pode ser afetada pelo processo de aglutinação, e caso apareça falsamente reduzido, um esfregaço periférico deve ser preparado para investigação. Uma contagem de plaquetas normal, no entanto, não assegura que as plaquetas circulantes estejam a exercer a sua função. A contagem de plaquetas não dá informações sobre a função plaquetária.

A função das plaquetas pode ser determinada utilizando equipamentos automatizados recentemente desenvolvidos, tais como o Multiplate® e o PFA-100®. Estes analisam os processos de adesão, agregação ou ativação das plaquetas. [22, 28]

1.2.4.2. Testes de coagulação

Estes testes realizados *in vitro*, como anteriormente já foi referido, permitem avaliar as vias intrínseca e extrínseca da coagulação, assim como a conversão de fibrinogénio em fibrina.

Tempo de tromboplastina parcial ativada

O APTT avalia a via intrínseca da cascata da coagulação que testa a pré-caliceína (PK), o cininogénio de alto peso molecular (HMWK) e os fatores XII, XI, IX e VIII. Avalia também a via comum (fatores X, V, protrombina e fibrinogénio). Utiliza-se na deteção de anticorpos lúpicos e para a monitorização laboratorial da heparina. [4, 28, 29]

Neste teste utilizam-se substitutos de fosfolípidos plaquetários, incapazes de ativar a via extrínseca. O plasma é colocado em presença de um destes fosfolípidos pró-coagulantes,

de um ativador por contacto e de cálcio. [29] Regista-se, então, o tempo que o plasma leva a coagular. A variação normal dos resultados para este teste é de 23-35 segundos. [4]

O APTT pode estar prolongado em situações como:

- Deficiência dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, fibrinogénio, protrombina, PK e HMWK;
- Doença hepática, coagulação intravascular disseminada e transfusões sanguíneas maciças;
- Terapêutica com antagonistas da vitamina K.

O APTT pode estar diminuído em qualquer estado de hipercoaguabilidade. [29, 30]

Tempo de protrombina

Mede o tempo necessário para formar fibrina, após ativação do fator VII. Avalia a via extrínseca da cascata da coagulação bem como a subsequente via comum. Reflete alterações em três dos fatores dependentes da vitamina K (fator II, VII e X) fator X e do fibrinogénio. O tempo normal para este teste é geralmente 11-15 segundos. As causas mais comuns de um prolongamento do intervalo PT são: anticoagulantes orais (exemplo: varfarina), deficiência de vitamina K (má nutrição / má absorção) e doença hepática. Causas mais raras incluem deficiência do fator VII ou inibição do fator VII. [4, 22, 28, 29]

Relação Internacional Normalizada

A Organização Mundial de Saúde propôs que as tromboplastinas fossem padronizadas segundo uma preparação de referência internacional e criou o *International Sensitivity Index* (ISI). Após a determinação do ISI da tromboplastina, os resultados podem ser referenciados como *International Normalized Ratio*. Conceptualmente é a razão entre o PT do doente e o PT de referência, em segundos. As medições do PT são convertidas em INR pela fórmula:

$$\text{INR} = (\text{PT}_{\text{doente}} / \text{PT}_{\text{valor normalizado}})^{\text{ISI}} \quad [4]$$

Deste modo, o resultado será equivalente, mesmo que determinado em laboratórios diferentes. O INR é utilizado para medir o grau de anticoagulação com o antagonista da vitamina K, a varfarina. [28] Um valor de razão internacional normalizada entre 2 e 3,5 é geralmente considerado terapêutico. [31]

Tempo de Trombina

Consiste na adição de trombina ao plasma e reflete o tempo de formação do trombo. Avalia a conversão do fibrinogénio em fibrina e é independente das reações que geram trombina. [32]

O TT pode estar prolongado devido a:

- Fibrinogénio baixo (normalmente <80-100 mg/l); [29]
- Inibição da trombina (heparina, produtos da degradação de fibrina);

- Fibrinogénio anormal (por exemplo, nas disfibrinogénias hereditárias ou adquiridas).

O TT é um bom teste para triagem de produtos de degradação de fibrina, presentes na CID e na fibrinólise. [32]

Fibrinogénio

A velocidade de formação do coágulo é significativamente afetada pelos níveis de fibrinogénio. Vários são os métodos de avaliação dos níveis de fibrinogénio, como por exemplo, o método de Clauss, o mais comumente utilizado. [4] A concentração normal no sangue é de 1,5-4,0 g/l, embora exista variabilidade interindividual. [22, 27]

Níveis baixos de fibrinogénio são encontrados na coagulação intravascular disseminada, doença hepática e em desordens na função ou síntese de fibrinogénio. Níveis elevados de fibrinogénio podem surgir com o aumento da idade, na gravidez e na neoplasia disseminada. [4]

Tromboelastografia

Tromboelastograma é um método que permite avaliar a adesividade, a elasticidade e outras propriedades físicas da corrente sanguínea a partir de uma perspectiva global e dinâmica. [33] As alterações viscoelásticas que ocorrem durante a coagulação são registadas, fornecendo uma representação gráfica do processo de polimerização da fibrina e também da força do coágulo. [22]

As vantagens da tromboelastografia incluem a análise *in vitro* da relação entre os diferentes componentes da coagulação e as interações entre as plaquetas, fibrinogénio e proteínas da coagulação a partir de um ponto de vista geral. [33]

No entanto possui algumas limitações. Uma curva normal de tromboelastografia, não exclui defeitos no processo hemostático. A hemorragia cirúrgica não é detetada, assim como defeitos na adesão. O método também não deteta deficiência de fator VII e também não é adequado para monitorizar a terapia com antagonistas da vitamina K, nem descarta o risco aumentado para hemorragia de doentes tratados profilaticamente com ácido acetilsalicílico, ou com inibidores dos recetores de ADP das plaquetas. [34]

1.2.5. Abordagem Terapêutica da Diátese Hemorrágica

A abordagem terapêutica tem como objetivos otimizar o controlo da coagulopatia, melhorar a função hemostática, reduzir a hemorragia e complicações clínicas e, finalmente, aumentar a sobrevivência. [35]

A terapêutica pode incluir o uso de produtos hemoderivados (concentrados de eritrócitos, plaquetas, plasma), concentrados de fatores de coagulação (fibrinogénio, complexo protrombínico, fator de Von Willebrandt, etc), agentes farmacológicos (antifibrinolíticos, desmopressina) e fatores locais como a cola de fibrina.

1.2.5.1.Reposição de volume

O primeiro passo após perda sanguínea considerável é a manutenção da perfusão tissular e a sua oxigenação, o que é fundamental na prevenção do desenvolvimento de choque hipovolémico e, conseqüentemente, na falência de múltiplos órgãos. A estabilização da circulação sistémica é obtida através da rápida infusão de cristalóides e colóides. [23] No entanto, embora possam ter algumas vantagens na normalização do volume, ambos provocam diluição de fatores de coagulação, plaquetas e hemoglobina, prejudicando a hemostase. [36] Os colóides à base de amido tendem a piorar a coagulopatia através do revestimento de algumas das maiores moléculas da coagulação tais como o fibrinogénio e o fator de *von Willebrand*, tornando-as disfuncionais, conduzindo a polimerização anormal da fibrina e a diminuição da estabilidade do coágulo. [35]

A transfusão de eritrócitos tem como finalidade melhorar a capacidade de transporte de oxigénio, no entanto, o aumento de hematócrito associado também pode ser benéfico para a hemostase. [36] Eritrócitos também contribuem para a melhoria da hemostase através do seu efeito sobre a função e distribuição (junto à parede vascular) das plaquetas. [23] Além disso os eritrócitos também podem facilitar a agregação plaquetar ao libertarem ADP sob fluxo, podendo ainda funcionar como superfície reativa para a cascata de coagulação. Em suma, um valor baixo de eritrócitos, compatível com anemia, parece agravar a tendência para hemorragias. [36]

A transfusão de glóbulos vermelhos é provável que seja necessária quando existe uma perda de 30-40% do volume de sangue, para valores superiores a 40% o doente corre risco de vida. [23]

1.2.5.2.Concentrados de plaquetas

Nas hemorragias após trauma ou cirurgia *major*, a administração de concentrados de plaquetas tem de ser considerada se a contagem de plaquetas diminui abaixo de 50×10^9 g/l. [22, 23, 36] No entanto, devido à possibilidade de libertação de plaquetas sequestradas pelo baço, pulmões e medula, o limite para administração de plaquetas, especialmente em coagulopatia dilucional, permanece incerto. [36]

Quando a disfunção plaquetária é identificada ou fortemente sugerida, por diversas razões, a transfusão de concentrados de plaquetas é fortemente aconselhável, mesmo quando a contagem de plaquetas é normal. Potenciais limitações da transfusão de plaquetas incluem efeitos adversos graves, tais como infeções virais ou bacterianas, lesão pulmonar, acidente vascular cerebral, ou até mesmo morte. [36]

1.2.5.3. Plasma fresco congelado (PFC)

Plasma fresco congelado é o plasma obtido por separação de sangue total nas 6-8 horas imediatas à colheita e congelado rapidamente. O volume de uma unidade de PFC varia entre os 150-400 ml e é conservado a temperaturas de -30°C ou inferiores. Deverá ser descongelado a 37°C e administrado nas 2 horas seguintes, de modo a evitar perda de alguns fatores de coagulação. Uma vez descongelado, não deve voltar a ser congelado. [21]

PFC contém várias proteínas do plasma, incluindo todos os fatores de coagulação, pró-coagulantes e anticoagulantes, fatores antifibrinolíticos, albumina e imunoglobulinas. [30, 36] É o mais comumente utilizado como terapia de primeira linha em hemorragias massivas, pois fornece substituição para várias deficiências de fatores de coagulação. [21] A administração de PFC deve ser monitorizada pelos resultados de PT, APTT (limite de 1,5 vezes o valor normal plasmático) e o nível de fibrinogénio. [21, 23]

Quando administrado sozinho e em grandes volumes, deve ser suficiente para corrigir as anomalias em fibrinogénio e outros fatores de coagulação. [21, 23] A dose de PFC é normalmente baseada no peso do doente (por exemplo, 10-15 ml/kg de peso corporal), e deve ser suficiente para aumentar os níveis de fatores de coagulação para cima do valor crítico (ou seja, 30%) e controlar a perda de sangue. [21, 22]

1.2.5.4. Crioprecipitados

O crioprecipitado é um componente do plasma que é preparado após a descongelação do plasma fresco congelado, quando aquecido de 1°C a 6°C. [36, 37] Este é rico em fibrinogénio, fator XIII, fator de *von Willebrand* e fator VIII, e tem sido utilizado para o tratamento de hemorragias quando a deficiência adquirida de fibrinogénio ou de fator XIII. [36] A dose de crioprecipitado é geralmente de 2 ml/kg peso corporal e uma unidade deve aumentar o nível de fibrinogénio em 0,1 g/l. [21]

O tratamento com crioprecipitado também é usualmente indicado se o fibrinogénio plasmático estiver abaixo de 1 g/l, em caso de hemorragias graves ou coagulação intravascular disseminada. [37] [38]

O principal benefício da administração de fibrinogénio como crioprecipitado é que o volume total de uma única dose de adulto é de 100 ml, em comparação com 1000 ml de plasma fresco congelado. [37] [38]

1.2.5.5. Concentrados de complexo protrombínico (PCC)

Concentrados de complexo protrombínico são derivados do plasma humano e contêm os fatores II, VII, IX e X da coagulação humana, tais como o Octaplex® e Beriplex®. [22, 39] [40] Para além destes fatores de coagulação ainda pode conter as proteínas anticoagulantes C e S, e vestígios de heparina e antitrombina, variando a composição qualitativa e quantitativamente com o produto e o processo de fabrico. [22, 36] Os fatores II, VII, IX e X da

coagulação são dependentes da vitamina K e são importantes para a coagulação sanguínea. O PCC é utilizado convencionalmente para o tratamento da deficiência congênita destes fatores de coagulação. [36] A utilização deste concentrado deve ser monitorizada através dos resultados do tempo de protrombina / razão normalizada internacional, juntamente com a avaliação clínica. [21, 41]

Ao contrário dos produtos que contêm plasma, tal como PFC, o PCC é liofilizado. Isto permite que o PCC seja reconstituído, ao contrário da descongelação, proporcionando uma vantagem significativa no tempo de administração. [41] Ainda comparando com o PFC, o PCC é aproximadamente 25 vezes mais concentrado em fatores de coagulação dependentes da vitamina K. [36, 41]

No entanto, está documentado o aparecimento de efeitos secundários, nomeadamente tromboembolismo e CID, pelo que o benefício do seu uso deve ser ponderado em função do risco. PCC deve ainda ser evitado em doentes com doenças hepáticas devido a trombogenicidade e em recém-nascidos por causa da imaturidade hepática. [21, 42]

1.2.5.6. Fatores de coagulação isolados

A terapêutica com um único fator de coagulação (por exemplo, fator VIII ou fator IX) tem indicação em deficiências congénitas conhecidas desses fatores, como a hemofilia A ou B. Raramente são indicados em pessoas com função hemostática normal, com terapia anticoagulante, ou insuficientes hepáticos, porque estas situações quase nunca condicionam apenas um fator de coagulação. [21]

1.2.5.7. Fator VIIa recombinante

O fator VIIa recombinante é a forma ativada do fator VII, obtido por meios biotecnológicos. [21] Fator VII é o único fator de coagulação humano que circula normalmente na forma ativada e tem como função iniciar as diversas reações da cascata de coagulação. [43] Embora o mecanismo de ação do fator VIIa recombinante seja controverso, sabe-se que a ativação da coagulação através da sua administração em doses elevadas ocorre apenas no local da lesão vascular (onde há sobreexpressão do fator tissular), independente da presença do fator VIII e IX. [21, 22]

Inicialmente, o fator VIIa recombinante (NovoSeven®) foi desenvolvido pela Novo Nordisk, especificamente para o tratamento de hemofílicos que desenvolveram anticorpos para o fator VIII. [21, 44]

Esta terapêutica, atualmente, tem sido utilizada *off-label* em hemorragias refratárias aos regimes de tratamentos padrão, embora a falta de informação significa que devia ser considerada como uma "terapia de resgate" de último recurso. [22]

1.2.5.8. Colas de fibrina

Selantes de fibrina, também conhecidos como adesivos ou colas de fibrina, tem como função reproduzir os passos finais do processo de coagulação, formando um coágulo de fibrina fisiologicamente estável. [45]

As colas de fibrina são derivados de tecidos humanos, com poder adesivo, que podem ser aplicados topicamente nas superfícies hemorrágicas, quando existe hemorragia local não controlada. São normalmente preparados a partir de fibrinogénio e fator XIII obtidos por crioprecipitação, trombina e cálcio. [21]

Esta terapêutica é mais vulgarmente utilizada como auxílio da hemostase, para suportar as suturas em procedimentos cirúrgicos e para a adesão tecidual. Estas aplicações têm permitido a utilização das colas de fibrina numa variedade de procedimentos cirúrgicos, incluindo cirurgia cardiovascular, torácica, vascular, neurológica e abdominal. [45]

1.2.5.9. Concentrado de fibrinogénio

O fibrinogénio é uma glicoproteína do plasma com peso molecular de 340 kDa e é sintetizada pelo fígado. A conversão de fibrinogénio em fibrina é catalisada pela trombina, e desempenha um papel fundamental na formação de coágulo e na sua estabilização. Além disso, o fibrinogénio induz a ativação e agregação de plaquetas por ligação a glicoproteína do recetor de fibrinogénio GPIIb/IIIa plaquetário. [46]

Concentrado de fibrinogénio é uma substância pasteurizada e armazenada como pó liofilizado à temperatura ambiente. Pode ser reconstituído rapidamente com água estéril e os volumes de infusão são baixos, permitindo a administração imediata, sem atrasos devido a descongelamento ou prova cruzada. [47] Este concentrado é um derivado do plasma humano que sofre inativação viral, sendo a terapêutica de escolha para deficiências congénitas de fibrinogénio e para doentes com situação clínica hemorrágica associada a disfibrinogenémia ou afibrinogenémia. [21]

1.3.Fibrinogénio no Controlo de Hemorragias

A terapêutica de substituição de fibrinogénio é atualmente indicada para a profilaxia e tratamento de hemorragias na deficiência congénita e adquirida de fibrinogénio, sendo esta última associada a situações de hemorragia de índole diversa, tais como trauma, insuficiência hepática, coagulação intravascular disseminada, transfusão maciça, intervenções cirúrgicas, neoplasias, sépsis, complicações obstétricas e doenças gastrointestinais. [46, 48-53]

Segundo Fenger-Eriksen, num estudo publicado em 2008 no “British Journal of Anaesthesia”, a capacidade hemostática diminuída em doentes com hemorragia massiva pode ser causada por fatores múltiplos, como a perda, consumo ou diluição dos fatores da coagulação, plaquetas e outros componentes celulares, e a tendência para a hemorragia pode ser agravada por anemia, acidose, e hipotermia. Além disso durante a perda progressiva de sangue, o fibrinogénio parece ser o fator de coagulação que atinge primeiro o nível crítico (1 g/l), o que pode acontecer antes do desenvolvimento de trombocitopenia. [51]

Recomendações atuais sugerem a suplementação de fibrinogénio em todos os casos em que a hemorragia significativa é acompanhada por sinais obtidos por tromboelastografia de um défice funcional de fibrinogénio ou um nível de fibrinogénio plasmático <1,5-2,0 g/l. [27, 47]

Na necessidade de utilizar a terapêutica de substituição de fibrinogénio, esta pode ser fornecida por transfusão de:

- Plasma fresco congelado;
- Crioprecipitado;
- Concentrado de fibrinogénio.

A dose de fibrinogénio necessária administrar pode ser dada pela fórmula:

$$\text{Dose de fibrinogénio} = \text{incremento desejado (g/l)} \times \text{volume plasmático (g)}$$

O volume plasmático pode-se considerar em 0,04 l/Kg. [27]

Existem já algumas referências em artigos recentes, sobre a eficácia e segurança da utilização das diferentes terapêuticas de substituição de fibrinogénio, comparando-as.

Segundo Massimo Franchini e Giuseppe Lippi, num artigo de revisão publicado em 2012 na revista “Blood Transfusion” [46] o plasma fresco congelado tem várias limitações, incluindo uma baixa concentração em fibrinogénio e risco de complicações relacionadas com a transfusão. O PFC contém aproximadamente 2 g/l de fibrinogénio, pelo que devem ser fornecidos grandes volumes de PCF para aumentar os níveis de fibrinogénio em 1 g/l. [27] Por isso a análise focou-se no papel de crioprecipitado e concentrado de fibrinogénio. Segundo este estudo, na literatura, o concentrado de fibrinogénio apresenta várias vantagens em relação à terapêutica com crioprecipitado: melhor perfil de segurança no que diz respeito à transmissão de agentes patogénicos como resultado de técnicas de inativação viral; dosagem precisa e consistente; e tem uma rápida preparação e administração. [46] Além disso, apesar

de crioprecipitado ser mais barato do que concentrado de fibrinogénio, uma análise de custo-benefício recente mostrou que os custos globais (incluindo testes de compatibilidade, descongelação e administração) de crioprecipitado e concentrado de fibrinogénio são bastante semelhantes. [52] Como conclusão, este estudo afirma que existe uma crescente evidência do benefício de concentrado de fibrinogénio como tratamento/profilaxia de hemorragias associadas a deficiência congénita de fibrinogénio nos artigos publicados. Ainda refere que a média da dose única e total de concentrado de fibrinogénio administrado por episódio hemorrágico é de 2g e 4g, respetivamente, e a duração média do tratamento é de 1 dia. [46]

Um estudo anteriormente publicado (no ano de 2009), na revista “Thrombosis Research” pelo David H. Bevan, tinha chegado a mesma conclusão de que a utilização de concentrado de fibrinogénio é preferível ao crioprecipitado no tratamento da deficiência congénita de fibrinogénio, sendo que o mais importante é a inativação viral que representa uma opção terapêutica segura à substituição de fibrinogénio. Referindo que as práticas de infusão têm uma importância acrescida na deficiência congénita de fibrinogénio de modo assegurar que os doentes recebem o melhor cuidado possível. [54]

Relativamente a hipofibrinogénemia adquirida, foi publicado em 2011, na revista “Transfusion and Apheresis Science” pelo Theodoulou e Berryman [55], um estudo cujo objetivo era a comparação da utilização de crioprecipitado com concentrado de fibrinogénio. A substituição de fibrinogénio foi utilizada em doentes com hemorragia aguda major requerendo a reposição do fator de coagulação, ou em doentes com coagulopatia de consumo associada a hipofibrinogénemia. Como principal conclusão, este estudo refere que o concentrado de fibrinogénio é mais eficaz, proporcionando um aumento sustentado dos níveis de fibrinogénio. Vantagens adicionais de concentrado de fibrinogénio, tais como um volume pequeno e inativação viral, sugerem a sua utilização na hipofibrinogénemia não congénita. A análise do custo-efetividade sugere uma vantagem favorável do concentrado sobre crioprecipitado. [55]

A eficácia e segurança de concentrado de fibrinogénio foram também anteriormente estudadas noutras investigações, quer em doentes com hemorragia massiva quer noutras causas de hipofibrinogénemia adquirida.

Um estudo retrospectivo, anteriormente referido, publicado em 2008 no “British Journal of Anaesthesia” por Fenger-Eriksen, avaliou a evolução clínica e laboratorial de um grupo de 43 doentes com hemorragia contínua, após substituição terapêutica com concentrado de fibrinogénio, com uma dose média administrada de 2g, e concluiu que houve um aumento significativo na concentração de fibrinogénio, com um aumento médio de 1,0 g/l. Neste estudo ocorreram três eventos adversos com uma possível associação causal, distúrbio transitório da respiração, tremores e uma morte de causa não especificada, após alta dos cuidados intensivos, onde o fibrinogénio foi administrado 24 horas antes. [51] No entanto, um estudo publicado já em 2013, concluiu que relativamente ao perfil de segurança

o concentrado de fibrinogénio é um fármaco seguro, porém o seu uso está relacionado com um maior risco de isquemia coronária e fenómenos tromboembólicos arteriais e venosos quando administrado em doses altas (12g). Apesar de derivar do PFC, não há registo de infeções transmitidas por concentrado de fibrinogénio. [27]

Num outro estudo observacional, publicado em 2008 por Danés e Cuenca na revista “Vox Sanguinis”, foram analisados 69 doentes com deficiência aguda de fibrinogénio em que a dose média administrada de concentrado de fibrinogénio foi de 4 g. Ocorreu um incremento significativo de fibrinogénio plasmático de 1,09 g/l. Uma melhoria no PT e APTT também foi documentada. Neste mesmo estudo houve ainda uma associação estatisticamente significativa, entre o fibrinogénio plasmático e 7 dias de sobrevivência do doente, de $P = 0,014$. [52]

Também em 2008, WeinKove e Rangarajan publicam um estudo envolvendo 33 doentes no qual foram analisados os níveis de fibrinogénio pré e pós tratamento, necessidades transfusionais (determinadas pelos níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada), evolução clínica e efeitos adversos. As causas da hipofibrinogénemia foram diversas, desde descolamento de placenta, coagulação intravascular disseminada resultante de hemorragias massivas e transfusões, insuficiência hepática e cirurgia cardíaca. Após uma dose média de 4 g de concentrado de fibrinogénio, o nível médio de fibrinogénio Clauss subiu de 0,65 para 2,01 g/l, com um incremento de fibrinogénio médio de 0,25 g/l com 1g de concentrado de fibrinogénio administrado. Este estudo ainda refere que o concentrado de fibrinogénio aparenta ser eficaz no controlo de estados hipofibrinogénicos adquiridos e permite uma administração rápida de uma dose conhecida de fibrinogénio em situação de emergência. [56]

Em suma, hemorragias massivas originam geralmente baixos níveis de fatores de coagulação e coagulopatias. Além da perda de sangue, a diluição, hipotermia e acidose provocam ainda um maior esgotamento de fatores de coagulação essenciais, incluindo fibrinogénio. Por isso uma rápida intervenção é necessária, e concentrado de fibrinogénio pode ser administrado imediatamente. Tendo em conta a segurança e a eficácia, e segundo os estudos apresentados anteriormente, o concentrado de fibrinogénio tende a ser preferível ao PFC ou crioprecipitado.

Contudo, são necessários mais estudos antes de se recomendar a utilização indiscriminada de concentrado de fibrinogénio, principalmente no défice adquirido de fibrinogénio em hemorragias severas.

1.4. Utilização de Concentrado de Fibrinogénio no Centro Hospitalar Cova da Beira

Até ao momento, o único concentrado de fibrinogénio existente no mercado português obteve Autorização de Introdução no Mercado em Janeiro de 1978. Trata-se do medicamento Haemocomplettan®, comercializado pela empresa alemã CSL Behring GmbH. Apesar da autorização ser relativamente antiga, sofreu revisão em Agosto de 2007, altura em que as suas indicações terapêuticas foram alargadas para hipofibrinogenémias adquiridas na sequência de:

- Perturbações da síntese em afeções graves do parênquima hepático;
- Consumo intravascular elevado devido a coagulação intravascular disseminada e hiperfibrinólise;
- Aumento da perda.

Até então estava apenas aprovado no tratamento de situações de hipofibrinogenémia, disfibrinogenémia e afibrinogenémia congénitas. [53]

O Haemocomplettan® apresenta-se na forma farmacêutica de pó e solvente para solução injetável ou para perfusão. É fornecido em embalagem secundária contendo cada uma 1 frasco para injetáveis com o pó para solução injetável ou para perfusão, 1 frasco para injetáveis com solvente/veículo para uso parentérico e um sistema de transferência não reutilizável. Cada frasco para injetáveis com pó para solução injetável ou para perfusão, contém 1000 mg (900 - 1300 mg) de fibrinogénio humano (proteínas totais: 1300 - 1900 mg). Os outros componentes são: Albumina humana; Arginina, cloridrato; Cloreto de sódio; Citrato de sódio di-hidratado; e Hidróxido de sódio 2M (em pequenas quantidades para ajuste do pH). O frasco para injetáveis com solvente/veículo para uso parentérico, contém 50 ml de água para preparações injetáveis. [53]

No Centro Hospitalar Cova da Beira, este concentrado de fibrinogénio foi pela primeira vez adquirido em Junho de 2005 na sequência da aprovação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, de pedido efetuado pelo Serviço de Imunohemoterapia.

Em termos de metodologia de prescrição e dispensa de concentrado de fibrinogénio, foi implementado no CHCB todo um circuito elaborado para o efeito. Neste circuito figuram como principais intervenientes o serviço prescritor, ou orientador da prescrição - Imunohemoterapia, e os Serviços Farmacêuticos que dispensam o medicamento. Todas as prescrições são efetuadas pela Imunohemoterapia, ou por indicação desta, e registadas no impresso em vigor (impresso da Imprensa Nacional Casa da Moeda *standardizado* para hemoderivados), que obriga a identificação correta do doente e breve justificação da utilização. Todas as prescrições são validadas por um farmacêutico que obrigatoriamente contacta o Imunohemoterapeuta de serviço para co validar a prescrição. O concentrado de fibrinogénio é então fornecido, na quantidade necessária para a sua utilização, perfeitamente identificado com etiqueta (nome do doente e número do processo), procedendo o

farmacêutico ao registo da dispensa individualizada, identificando o lote fornecido, na aplicação SGICM (Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento). Desta forma garante-se a correta utilização do medicamento.

Face atual crise económica/financeira que o país enfrenta, tratando-se de uma medicação de custos elevados, e perseguindo sempre o objetivo da racionalização de custos, por um lado, e no contexto atual de uma crescente preocupação com a permanente avaliação da eficácia das terapêuticas utilizadas, bem como da sua efetividade, tornou-se imperativo monitorizar a utilização deste fármaco no Centro Hospitalar Cova da Beira. Com essa finalidade foi feito este estudo observacional e retrospectivo da utilização de concentrado de fibrinogénio no CHCB, no período compreendido entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2012.

1.4.1.Métodos

1.4.1.1.Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, sem desenho prévio, porquanto não foi previamente projetado, para monitorizar a utilização de concentrado de fibrinogénio, Haemocomplettan®, no CHCB, em doentes com diversas formas de diátese hemorrágica e hipofibrinogenémia associada. Este Centro Hospitalar é constituído pelos Hospitais Pêro da Covilhã, situado na Covilhã, e Hospital do Fundão, e é um Hospital de nível Distrital com valências básicas, intermédias, e algumas mais diferenciadas, e tem cerca de 380 camas. Possui urgência médico-cirúrgica, pediátrica e obstétrica, e Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

1.4.1.2.População estudada

Os doentes foram identificados através dos registos de dispensa de medicamentos da aplicação SGICM, usada pelos Serviços Farmacêuticos do CHCB. A prescrição, de acordo com as regras em vigor para a utilização do fibrinogénio, foi sempre por indicação do Serviço de Imunohemoterapia. Os dados clínicos e laboratoriais foram recolhidos através do registo médico dos doentes tratados, através da aplicação SAM (Sistema de Apoio ao Médico), e cada um deles foi analisado pelo serviço de Imunohemoterapia. Todos os doentes tratados foram incluídos no estudo.

1.4.1.3.Parâmetros de avaliação

Para cada doente incluído no estudo foram consideradas a idade, o género, o diagnóstico primário, a duração do tratamento, a dose e posologia de fibrinogénio e os níveis plasmáticos de fibrinogénio antes e após a administração, sempre que disponíveis. Foram revistos os valores de tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT), razão normalizada internacional (INR), plaquetas e hemoglobina. Foi verificado

também se as terapêuticas com concentrado de complexo protrombínico e plasma fresco congelado foram utilizadas concomitantemente à terapêutica com concentrado de fibrinogénio. Na análise dos óbitos, foram considerados como não tendo relação direta com o evento, aqueles que ocorreram para além de 48 horas após a administração.

A eficácia terapêutica foi avaliada pela recuperação de fibrinogénio plasmático para níveis normais, embora a taxa de subida não pudesse ser determinada em alguns doentes, pela inexistência dos níveis prévios de fibrinogénio, por não fazer parte das análises de rotina nestas situações, por isso só foram considerados aqueles que tinham níveis prévios de fibrinogénio. Por outro lado, a ausência de desenho prévio do estudo também não permitiu que os valores de parâmetros de coagulação colhidos possam ser considerados com rigor, uma vez que não houve um período de tempo pré determinado para efetuar as colheitas.

A avaliação contou ainda com a monitorização da situação clínica efetuada pela Imunohemoterapia, com recurso a consulta de informações colhidas via SAM.

1.4.2. Resultados e Discussão

1.4.2.1. Dados demográficos

Foram incluídos e avaliados no estudo observacional o total de 75 doentes. Os gráficos 1 e 2 representam a distribuição por género e idade, respetivamente.

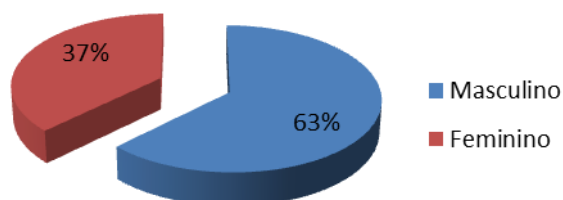


Gráfico 1 - Distribuição por género dos doentes em estudo

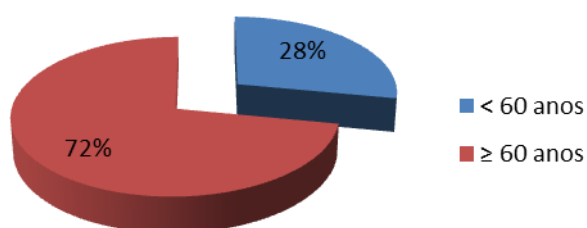


Gráfico 2 - Distribuição por idades dos doentes em estudo

As idades estão compreendidas entre os 15 e os 97 anos, com uma idade média de $66,65 \pm 17,06$ anos (média \pm desvio padrão). Relativamente à distribuição por idades, neste estudo verifica-se que 72% dos doentes que fizeram a terapia com concentrado de fibrinogénio tinham mais de 60 anos, o que, provavelmente se deve, à maior incidência de patologias de base associadas a esta faixa etária, tais como neoplasias, sépsis, doenças digestivas (exemplo: insuficiência hepática, úlcera gástrica) e doenças ortopédicas, responsáveis pela hemorragia ativa. [4]

1.4.2.2. Serviço clínico utilizado (centro de custo)

Relativamente aos serviços onde os doentes receberam a administração de fibrinogénio, eles foram diversos, refletindo a pluripatologia associada, assim como a diferente origem da diátese hemorrágica. No gráfico 3 é possível ver a distribuição das 79 administrações que os 75 doentes receberam, nos diversos serviços.

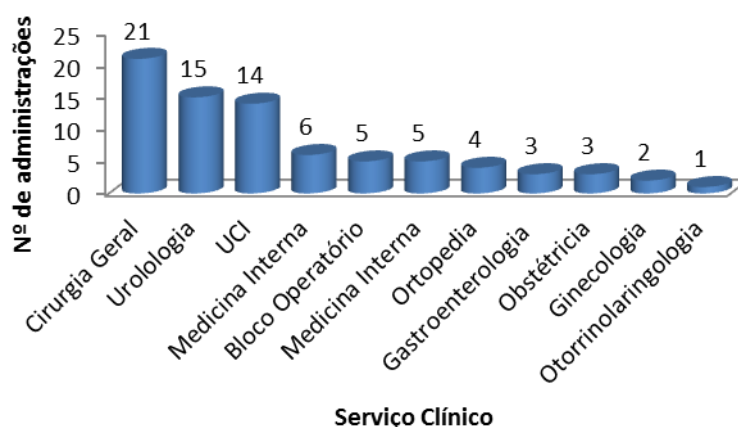


Gráfico 3 - Distribuição das administrações de concentrado de fibrinogénio por serviço clínico

Nos resultados apresentados, verifica-se uma distribuição transversal com uma notória predominância de serviços cirúrgicos e UCI. Este facto é possivelmente devido à gravidade das patologias de base que obrigam à recorrência de internamento em regime de cuidados intensivos e/ou cirurgia, o que vai de encontro à génese da coagulopatia de consumo anteriormente descrita. [21-23]

1.4.2.3. Diagnósticos

Foram constituídos 7 grupos de diagnóstico com características homogêneas para a distribuição dos 75 diagnósticos avaliados, representados no gráfico 4, em função da patologia de base e do motivo da utilização de concentrado de fibrinogénio.

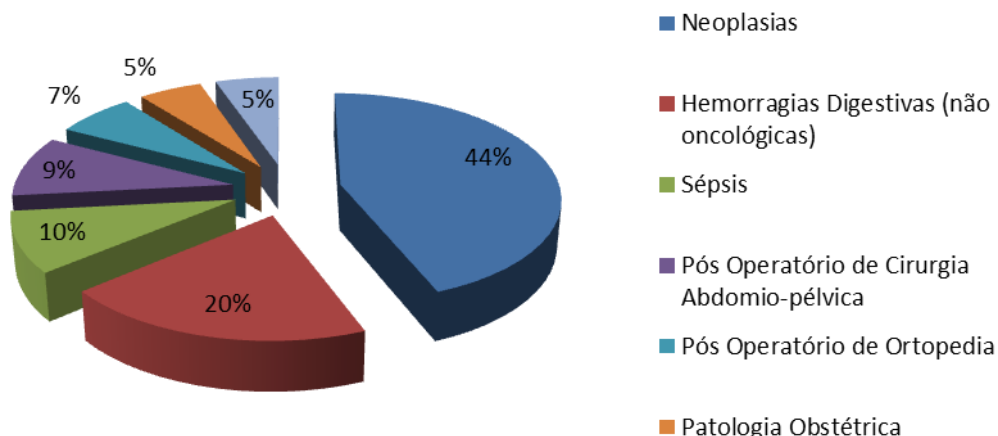


Gráfico 4 - Distribuição dos doentes por grupo de diagnóstico

Através dos grupos de diagnósticos apresentados, é possível constatar que a terapêutica com concentrado de fibrinogénio foi somente utilizada em doentes com hemorragia massiva e/ou em estados de hipofibrinogenémia adquirida, não tendo sido verificado nenhum caso de utilização devido a deficiência congénita de fibrinogénio.

Nos resultados apresentados é importante referir que a maioria das situações de hemorragia deveu-se, à partida, a estados clínicos de mau prognóstico, como é o caso das neoplasias. No entanto, para além das neoplasias, também o grupo de hemorragias digestivas teve uma elevada expressão, o que está de acordo com as principais recomendações para utilização de fibrinogénio. [21]

Relativamente a estados clínicos como a sépsis, a patologia obstétrica, a cirurgia e o trauma, são situações, como revistas na literatura, que podem originar diátese hemorrágica e consequentemente levar a estados de hipofibrinogenémia, daí a utilização de concentrado de fibrinogénio. [20, 21, 27, 46, 50]

1.4.2.4. Taxa de óbitos

Na análise dos óbitos, considerou-se que, os óbitos ocorridos até às 48 horas após administração de concentrado de fibrinogénio estariam relacionados com o episódio agudo de hemorragia, que levou à sua administração.

A taxa de mortalidade no período em estudo foi de 18,67% (14 doentes). É possível verificar no gráfico 5 que, o maior número de óbitos ocorreu em doentes que apresentavam como patologia de base, neoplasia ou sépsis. Estes dados são consistentes com os da literatura, que considera a diátese hemorrágica associada a estes dois grupos de patologias como sendo de carácter severo e de elevado índice de mortalidade.

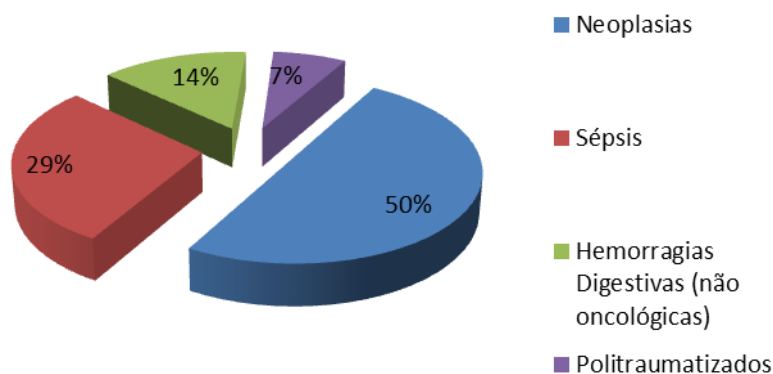


Gráfico 5 - Distribuição dos óbitos por grupo de diagnóstico

1.4.2.5. Duração do tratamento

Durante o tempo em estudo, 2 dos doentes utilizaram duas vezes a terapêutica com concentrado de fibrinogénio em alturas distintas. No entanto, o motivo (diagnóstico) das administrações foi o mesmo, tendo-se considerado por isso ter havido 77 administrações de fibrinogénio nos 75 diagnósticos avaliados no estudo.

É possível verificar pelo gráfico 6 que nas 77 administrações de concentrado de fibrinogénio existe uma clara predominância (86%) de uma duração do tratamento máximo de 1 dia relativamente à duração do tratamento superior a 1 dia, ou seja, a sua utilização deveu-se principalmente a estados hemorrágicos agudos, comparativamente a situações crónicas ou de necessidade de tratamento prolongado, dados que estão também de acordo com a literatura. [46]

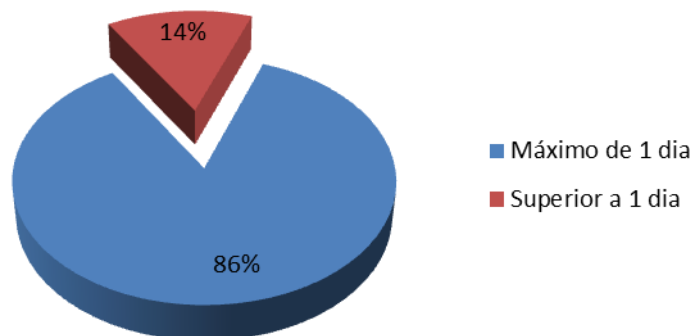


Gráfico 6 - Duração do tratamento de concentrado de fibrinogénio

1.4.2.6. Doses administradas

O gráfico 6 demonstra a distribuição das 77 administrações (doses totais) de concentrado de fibrinogénio pelos 75 doentes.

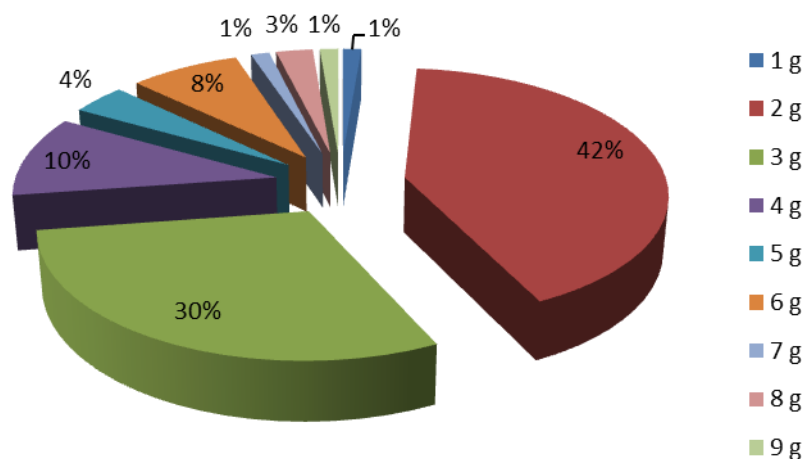


Gráfico 7 - Distribuição por dose total administrada (em grama)

As doses totais administradas estão compreendidas entre 1 e 9 grama, com uma dose média administrada de $3,2 \pm 1,6$ g (média \pm desvio-padrão), sendo que as doses mais utilizadas foram as de 2, 3 e 4 grama, com uma percentagem de 42%, 30% e 10%, respetivamente, também em consonância com as publicações anteriormente referidas. Apesar de não haver um acordo sobre a dose padrão a utilizar, nos artigos publicados, as doses habituais administradas encontram-se entre 2 e 4 grama. [27, 46, 51, 52, 56]

Na tabela 1 encontram-se representadas as percentagens de óbitos ocorridos relativamente à dose total administrada, sendo possível constatar um maior número de óbitos associado a doses totais mais elevadas. Esta relação pode ser explicada pela administração de concentrado de fibrinogénio ao longo de alguns dias (regime de dose múltipla) em patologias de base de maior gravidade, principalmente neoplasias, em que a causa da hemorragia se perpetua mesmo após administração de vários fatores de coagulação. Pode-se inferir que nestas situações o controlo da hemorragia não é possível, nem com doses mais elevadas porque a causa da diátese hemorrágica mantém-se.

Tabela 1 - Representação da % de óbitos relativamente à dose total administrada

Dose total administrada (grama)	% Óbitos
1	0
2	9,3
3	21,7
4	0
5	33,33
6	50
7	0
8	50
9	100

Quanto ao regime de administração, registou-se uma maior utilização de concentrado de fibrinogénio em dose única, 78% das administrações, enquanto nos restantes 22% utilizou-se dose múltipla, como se encontra ilustrado no gráfico 8. Esta distribuição é justificada com base na utilização de concentrado de fibrinogénio em regime de dose única estar relacionada com situações hemorrágicas agudas e não com doenças crónicas/prolongadas de maior dificuldade de controlo da causa da hemorragia, sendo nestas situações a duração do tratamento, na maioria dos casos, superior a 1 dia, que representa 14% das administrações (gráfico 6).

A diferença entre os 14%, respetivos à duração do tratamento superior a 1 dia, e os 22% de regime de dose múltipla, deve-se à administração de concentrado de fibrinogénio várias vezes no mesmo dia (8%).

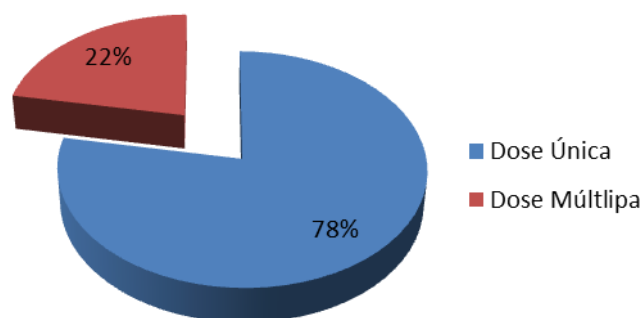


Gráfico 8 - Distribuição das administrações de concentrado de fibrinogénio por regime de dose utilizado

Relacionando os óbitos com o regime de dose utilizado (tabela 2), é possível constatar que no regime de dose múltipla a taxa de óbitos ocorridos foi praticamente o dobro (29,4%) comparativamente à taxa de óbitos ocorridos em regime de dose única (15%). Possivelmente as razões deste resultado são análogas às do aumento do número de óbitos com o aumento da

dose total administrada, ou seja, a administração de concentrado de fibrinogénio ao longo de alguns dias ou várias vezes no mesmo dia (regime de dose múltipla) está relacionada, normalmente, a patologias de base mais graves, nomeadamente neoplasias e sépsis, por isso a maior percentagem de óbitos associados a este regime.

Tabela 2 - Representação da % de óbitos relativamente ao regime de dose utilizado

Regime de dose utilizado	% Óbitos
Dose única	15
Dose múltipla	29,4

1.4.2.7. Parâmetros analíticos de coagulação

Parâmetro analítico: Fibrinogénio

A análise dos níveis plasmáticos de fibrinogénio contou com 27 doentes do total da amostra. O facto de não terem sido tratados todos os doentes deve-se a existência de situações em que não se dispõe de valores plasmáticos de fibrinogénio prévios à administração, por não ser uma análise de rotina, e também pelo facto de que, quando o Serviço de Imunohemoterapia é contactado, a situação de diátese hemorrágica obriga a uma atuação imediata e por vezes profilática, mesmo não dispondo deste valor. Este estudo serve também para uma sensibilização dos clínicos que seguem doentes que apresentam patologias hemorrágicas, no sentido de monitorizarem este valor por rotina, a fim de que a Imunohemoterapia possa prestar um melhor apoio.

Previamente à administração de concentrado de fibrinogénio a média dos níveis plasmáticos de fibrinogénio era de $142,8 \pm 36,3$ mg/l (média \pm desvio padrão). Nos 27 doentes desta análise foi administrado uma média de $3,7 \pm 1,8$ g (média \pm desvio padrão) de concentrado de fibrinogénio, encontrando-se este valor também no intervalo de doses habituais. [27] Posteriormente à administração, a concentração média registada foi de $254,6 \pm 82,1$ mg/l (média \pm desvio padrão), o que representa um incremento significativo de fibrinogénio Clauss de 111,8 mg/l. Em 93% dos casos os níveis plasmáticos de fibrinogénio aumentaram para, ou mantiveram-se nos valores normais (150 - 400 mg/l [22, 27]). No entanto, em 7% dos casos a concentração plasmática de fibrinogénio diminuiu após administração, continuando abaixo dos 150 mg/l. Nas situações em que os níveis plasmáticos diminuíram, os doentes apresentavam como doença de base, sépsis e hemorragia digestiva, e morreram num intervalo de 48h após administração de concentrado de fibrinogénio, por isso, é possível concluir que nestas situações a coagulopatia foi tão severa, que não foi possível compensar a causa da hemorragia com administração de concentrado de fibrinogénio.

De qualquer modo, o aumento da concentração plasmática de fibrinogénio na maioria dos doentes (82%) para valores superiores a 200 mg/l, demonstra a eficácia da administração de concentrado de fibrinogénio na normalização dos níveis plasmáticos e, conseqüentemente, na diminuição da hemorragia, consistindo com a informação revista nos artigos. [27, 46, 51, 52, 56]

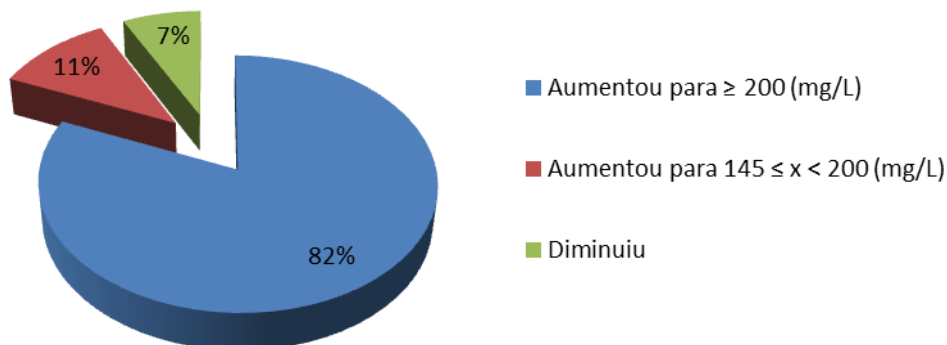


Gráfico 9 - Variação dos níveis plasmáticos de fibrinogénio após administração de concentrado de fibrinogénio

Parâmetro analítico: Tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, razão normalizada internacional, plaquetas e hemoglobina

O estudo englobou também a monitorização destes parâmetros analíticos de coagulação dos doentes em avaliação. A inexistência de um desenho prévio para o estudo, faz com que se tenham valores colhidos em tempos muito diferentes, que impedem o seu tratamento estatístico, por isso esses valores não foram aqui apresentados. No entanto, pôde verificar-se que existiu uma correção importante desses valores após tratamento com o concentrado de fibrinogénio isolado, ou em associação a outros anti-hemorrágicos.

1.4.2.8. Terapêuticas concomitantes

Neste estudo analisou-se também se as terapêuticas, plasma fresco congelado e concentrado complexo protrombínico (proteínas coagulantes), foram administradas concomitantemente à terapêutica com concentrado de fibrinogénio. Encontram-se representadas no gráfico 10 as diferentes associações destes anti-hemorrágicos.

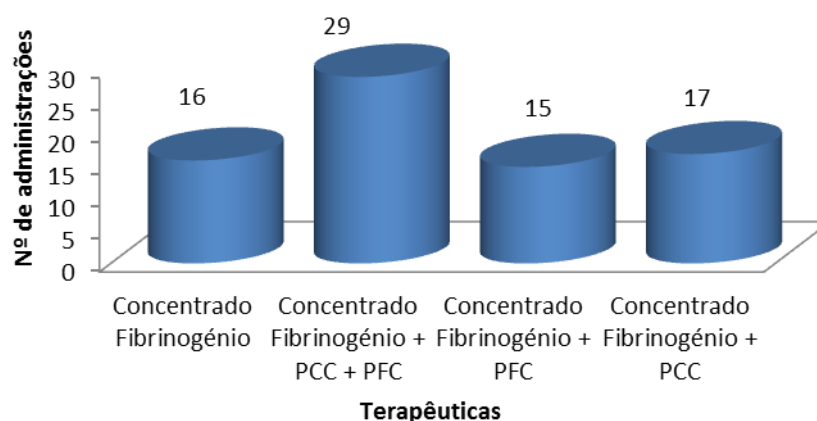


Gráfico 10 - Representação das associações de PFC e PCC com concentrado de fibrinogénio

É possível verificar uma maior utilização das três terapêuticas em conjunto, relativamente às outras associações. No entanto, independentemente da associação de concentrado de fibrinogénio com outras terapêuticas, como é o caso do plasma fresco congelado e do concentrado de complexo protrombínico, para a clínica hemorrágica, continua a observar-se que, nos casos de diátese hemorrágica associada a patologias que perpetuam a causa da hemorragia, nomeadamente neoplasias e sépsis, continua a existir um aumento da morbilidade/mortalidade associado a este grupo de doentes, como se pode verificar na tabela 3.

Tabela 3 - Representação da % de óbitos relativamente à terapêutica utilizada

Terapêutica utilizada	% Óbitos
Concentrado Fibrinogénio	18,75
Concentrado Fibrinogénio + PCC + PFC	17,24
Concentrado Fibrinogénio + PFC	20
Concentrado Fibrinogénio + PCC	17,64

1.4.3. Conclusões

O fibrinogénio desempenha um papel crítico na formação do coágulo. Doentes com hemorragias são propensos a desenvolver baixos níveis de fibrinogénio e uma polimerização anormal da fibrina, sendo essencial uma suplementação com fibrinogénio. Portanto uma rápida intervenção é necessária, e concentrado de fibrinogénio pode ser administrado imediatamente.

Apesar de, e como já foi referido, este estudo ser retrospectivo e, portanto, se basear na análise de factos e evidências sem uma pré determinação que permitisse um maior rigor científico, como seria o resultante de um estudo prospetivo com um objetivo definido, algumas conclusões foram tiradas após uma análise cuidadosa da evolução clínica dos doentes associados à administração de concentrado de fibrinogénio.

Em primeiro lugar, pôde observar-se que nos doentes com situação clínica hemorrágica originada por coagulopatia de consumo, não associada a sépsis ou neoplasia, normalmente responde de forma muito rápida e positivamente, quer ao tratamento isolado com o concentrado de fibrinogénio, quer ao tratamento combinado com plasma fresco congelado e concentrado de complexo protrombínico. Isto mesmo pode ser comprovado, quer pela normalização de níveis plasmáticos de fibrinogénio, quer pela evolução favorável da clínica, e pelos poucos óbitos ocorridos nas situações clínicas não associadas a sépsis e neoplasias.

Por outro lado, o estudo também permitiu concluir que, nesses casos, uma dose única de concentrado de fibrinogénio de teor não muito elevado, correspondente a uma menor duração do tratamento, parece poder parar a hemorragia, quando esta é a única causa de risco vital, permitindo a sobrevivência do doente com menor recurso a unidades de sangue. Associado a este regime de dose única está um baixo número de óbitos ocorridos.

Se, pelo contrário, para além de uma coagulopatia de consumo, o doente apresentar um segundo fator de risco, como sépsis ou neoplasia, a resposta à administração de concentrado de fibrinogénio é muito mais débil. Houve nestas situações uma melhoria temporária dos níveis plasmáticos de fibrinogénio, em certos casos em regime de dose única, noutros foi necessário repetição da administração de fibrinogénio. No entanto, a não resolução do problema de base faz persistir a coagulopatia e a evolução é no sentido da deterioração da situação clínica e dos valores analíticos. Consequentemente poderá levar à morte.

As diferenças fisiopatológicas entre uma situação de hipofibrinogenémia aguda e crónica/prolongada, serão responsáveis pelas diferentes respostas aquando à administração de concentrado de fibrinogénio. No caso de anomalias pré-existentes, como as de uma doença crónica/prolongada (neoplasias, sépsis), o efeito da administração de fibrinogénio foi meramente transitório. Enquanto nos doentes com episódio hemorrágico agudo não associado a doença crónica esse efeito já foi mais sustentado.

Níveis normais de fibrinogénio são fundamentais para uma hemostase eficaz, sendo que este é o primeiro fator de coagulação a diminuir numa hemorragia severa. Estudos observacionais sugerem que a administração precoce de concentrado de fibrinogénio pode ser eficaz na diminuição da hemorragia e na adequação para níveis normais de fibrinogénio plasmático. No entanto, muitas vezes, este é administrado em conjunto com PFC e PCC, o que impede uma avaliação adequada da sua eficácia. O presente estudo foi exemplo disso, contudo, é possível concluir que administração de concentrado de fibrinogénio em hemorragias severas, que colocam a vida em risco, especialmente as não associadas a doença orgânica de base, contribui para um aumento rápido e efetivo dos níveis plasmáticos de fibrinogénio, para uma melhoria dos parâmetros laboratoriais de coagulação, e muitas vezes para modificar a evolução clínica, mesmo que este seja administrado isoladamente.

Com isto, é argumentado que a terapia com concentrado de fibrinogénio é indispensável no controlo da hemorragia das diversas formas de diátese hemorrágica e deve ser considerado como tratamento de 1ª linha se, nenhuma patologia subjacente estiver a complicar o estado clínico do doente.

Através deste estudo pôde-se também concluir que o concentrado de fibrinogénio tem tido um uso racional no Centro Hospitalar Cova da Beira, de acordo com as indicações e com as orientações mais recentes, já que em doenças muito graves, muitas vezes mortais, se tem conseguido uma sobrevivência notável, que não seria possível sem recurso a este medicamento. No entanto, este uso racional só é possível devido à ótima articulação do serviço orientador da prescrição (Imunohemoterapia) e serviço que dispensa o produto (Serviços Farmacêuticos), que avalia a cada momento a conformidade consoante as orientações, contribuindo para uma utilização aprovada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica.

Além disso, através de concentrado de fibrinogénio, e de outros medicamentos hemoderivados, o Serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospitalar Cova da Beira tem sido capaz de fornecer aos clínicos, alternativas de hemostase para cirurgias de alto risco hemorrágico, politraumatismos, hemorragias digestivas e hemorragias obstétricas, possibilitando uma boa resposta terapêutica e evitando transferir os doentes para outro centro hospitalar mais diferenciado.

Este estudo permitiu ainda fornecer elementos, para uma melhor utilização futura deste medicamento no Centro Hospitalar Cova da Beira, ainda mais racional, mais efetiva, e ainda fornecer indicações mais precisas aos clínicos sobre os parâmetros laboratoriais mais importantes para diagnosticar estas situações de coagulopatia de consumo.

Contudo, é importante referir a necessidade futura de estudos prospetivos nesta área, com desenho prévio, portanto previamente projetado, e com uma análise de parâmetros analíticos, nomeadamente uma administração acompanhada por tromboelastografia, que permitam quantificar de forma eficaz a mais-valia da utilização de concentrado de fibrinogénio em diátese hemorrágica associada a patologias diversas, uma vez que dos diversos estudos observacionais retrospectivos já efetuados parecem indicar isso.

1.5. Bibliografia

1. Austin, S.K., *Haemostasis*. Medicine, 2013. 41(4): p. 208-211.
2. Jobling, L. and L. Eyre, *Haemostasis, blood platelets and coagulation*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2013. 14(2): p. 51-53.
3. Lasne, D., B. Jude, and S. Susen, *From normal to pathological hemostasis*. Can J Anesth, 2006. 53(6): p. S2-S11.
4. Batty, P. and J.G. Smith, *Haemostasis*. Surgery (Oxford), 2010. 28(11): p. 530-535.
5. Mackman, N., *The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis*. Anesth Analg, 2009. 108(5): p. 1447-52.
6. Davi, G. and C. Patrono, *Platelet activation and atherothrombosis*. N Engl J Med, 2007. 357(24): p. 2482-94.
7. van Hinsbergh, V.W., *The endothelium: vascular control of haemostasis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. 95(2): p. 198-201.
8. Eyre, L. and F. Gamlin, *Haemostasis, blood platelets and coagulation*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2010. 11(6): p. 244-246.
9. Hoffman, M. and D.M. Monroe, *A Cell-based Model of Hemostasis*. Thromb Haemost, 2001. 85: p. 958-65.
10. Lefkowitz, J.B., *Coagulation Pathway and Physiology*. An Algorithmic Approach to Hemostasis Testing, 2008: p. 3-12.
11. Rau, J.C., et al., *Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007. 5: p. 102-115.
12. Cesarman-Maus, G. and K.A. Hajjar, *Molecular mechanisms of fibrinolysis*. British Journal of Haematology, 2005. 129(3): p. 307-321.
13. McDonald, V. and M. Scully, *Disorders of haemostasis and thrombosis*. Medicine, 2008. 37(3): p. 149-154.
14. Wise, R.P., et al., *Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data*. Vaccine, 2007. 25(31): p. 5717-5724.
15. Mathias, M. and R. Liesner, *Understanding haemostasis*. Paediatrics and Child Health, 2007. 17(8): p. 317-321.
16. Choudhuri, S. and P.H.B. Bolton-Maggs, *von Willebrand disorder*. Paediatrics and Child Health, 2011. 21(8): p. 348-352.

17. McDonald, V. and S.K. Austin, *Inherited bleeding disorders*. *Medicine*, 2013. **41**(4): p. 231-233.
18. Bolton-Maggs, P.H.B., et al., *The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*. *Haemophilia*, 2004. **10**(5): p. 593-628.
19. López, J.A. and J. Chen, *Pathophysiology of venous thrombosis*. *Thrombosis Research*, 2009. **123**, Supplement 4(0): p. S30-S34.
20. Makroo, R.N., et al., *Massive Transfusion: Where are We Now?* *Apollo Medicine*, 2011. **8**(1): p. 53-56.
21. Erber, W.N. and D.J. Perry, *Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage*. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2006. **19**(1): p. 97-112.
22. Broomhead, R.H. and S.V. Mallett, *Clinical aspects of coagulation and haemorrhage*. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2013. **14**(2): p. 57-62.
23. British Committee for Standards in, H., et al., *Guidelines on the management of massive blood loss*. *British Journal of Haematology*, 2006. **135**(5): p. 634-41.
24. Hellstern, P. and H. Haubelt, *Indications for plasma in massive transfusion*. *Thrombosis Research*, 2002. **107**, Supplement(0): p. S19-S22.
25. Stainsby, D., S. MacLennan, and P.J. Hamilton, *Management of massive blood loss: a template guideline*. *British Journal of Anaesthesia*, 2000. **85**(3): p. 487-491.
26. Godier, A. and S. Susen, *Trauma-induced coagulopathy*. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2013. **32**(7-8): p. 527-530.
27. Leal-Noval, S.R., et al., *Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla*. *Medicina Intensiva*, 2013. **37**(4): p. 259-283.
28. McGillicuddy, E.A., et al., *Bleeding diatheses and preoperative screening*. *Journal of Surgical Education*, 2013. **70**(3): p. 423-31.
29. Konkle, B.A., *Bleeding and thrombosis*. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill, 2008: p. 363-9.
30. O'Connor, S.D., et al., *Coagulation Concepts Update*. *American Journal of Roentgenology*, 2009. **193**(6): p. 1656-1664.
31. Gulati, G., et al., *International Normalized Ratio Versus Plasma Levels of Coagulation Factors in Patients on Vitamin K Antagonist Therapy*. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2011. **135**(4): p. 490-494.
32. Rezende, S.M., *Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas*. *Revista Médica Minas Gerais*, 2010. **20**(4): 534-553

33. Kenny Galvez, C. and C. Cortes, *Thromboelastography: New concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy*. 2012.
34. Reikvam, H., et al., *Thrombelastography*. Transfusion and Apheresis Science, 2009. **40**(2): p. 119-123.
35. Curry, N.S., et al., *Transfusion strategies for traumatic coagulopathy*. Blood Rev, 2012. **26**(5): p. 223-32.
36. Bolliger, D., K. Görlinger, and K.A. Tanaka, *Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution*. Anesthesiology, 2010. **113**(5): p. 1205-1219.
37. Callum, J.L., K. Karkouti, and Y. Lin, *Cryoprecipitate: The Current State of Knowledge*. Transfusion Medicine Reviews, 2009. **23**(3): p. 177-188.
38. Ketchum, L., J.R. Hess, and S. Hiippala, *Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma*. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2006. **60**(6): p. S51-S58.
39. INFARMED. *Octaplex®*, *Folheto Informativo*. [acedido a 20 de Agosto de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48547&tipo_doc=fi.
40. INFARMED. *Beriplex®*, *Folheto Informativo*. [acedido a 21 de Agosto de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45405&tipo_doc=fi.
41. Ferreira, J. and M. DeLosSantos, *The Clinical Use of Prothrombin Complex Concentrate*. The Journal of Emergency Medicine, 2013. **44**(6): p. 1201-1210.
42. Preston, F.E., et al., *Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients*. British Journal of Haematology, 2002. **116**(3): p. 619-624.
43. Dutton, R.P. and D.M. Stein, *The use of factor VIIa in haemorrhagic shock and intracerebral bleeding*. Injury, 2006. **37**(12): p. 1172-1177.
44. *NovoSeven®*, *Resumo das Características do Medicamento* [acedido a 22 de Agosto de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000074/WC500030873.pdf.
45. Eberhard, U., M. Broder, and G. Witzke, *Stability of Beriplast® P fibrin sealant: Storage and reconstitution*. International Journal of Pharmaceutics, 2006. **313**(1-2): p. 1-4.

46. Franchini, M. and G. Lippi, *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature*. Blood Transfus, 2012. **10**(1): p. 23-7.
47. Rahe-Meyer, N. and B. Sorensen, *Fibrinogen concentrate for management of bleeding*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2011. **9**(1): p. 1-5.
48. Tziomalos, K., et al., *Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings*. Vascular health and risk management, 2009. **5**: p. 843.
49. Bilecen, S., et al., *Fibrinogen Concentrate Therapy in Complex Cardiac Surgery*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2013. **27**(1): p. 12-17.
50. Bell, S., F. , et al., *The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage*. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2010. **19**: p. 218-234.
51. Fenger-Eriksen, C., et al., *Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations*. Br J Anaesth, 2008. **101**(6): p. 769-73.
52. Danés, A.F., et al., *Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding*. Vox Sanguinis, 2008. **94**(3): p. 221-226.
53. INFARMED. *Haemocomplettan®*, *Resumo das Características do Medicamento*. [acedido a 3 de Julho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4107&tipo_doc=rcm.
54. Bevan, D.H., *Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders?* Thrombosis Research, 2009. **124**, Supplement 2(0): p. S12-S16.
55. Theodoulou, A., et al., *Comparison of cryoprecipitate with fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemia*. Transfusion and Apheresis Science, 2012. **46**(2): p. 159-162.
56. Weinkove, R. and S. Rangarajan, *Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states*. Transfus Med, 2008. **18**(3): p. 151-7.

CAPÍTULO 2 - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

2.1.Introdução

Após quatro anos e meio de formação era a vez do estágio, parte integrante do plano de estudos do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas. Este representa o culminar de cinco anos de trabalho, funcionando como um elo de ligação entre os conhecimentos teóricos adquiridos durante a formação académica e o conhecimento prático que só pode ser adquirido através do contato com o meio profissional exercida num local privilegiado de contacto com o público, que é a farmácia de comunitária.

A farmácia comunitária é uma unidade de saúde onde são prestados serviços de intervenção farmacêutica com elevada diferenciação técnico-científica e de âmbito extremamente diversificado, indo ao encontro das necessidades dos doentes e da população, e cabe ao farmacêutico, como responsável na farmácia comunitária e técnico especializado no medicamento cada vez mais voltado para o doente, assegurar a prestação de um serviço de qualidade, participando assim na cadeia de saúde e garantindo a boa utilização dos produtos e serviços que dispensa, respeitando as normas deontológicas por que se rege como profissional liberal.

O estágio realizado decorreu entre 4 de Fevereiro e 21 de Junho de 2013, na Farmácia Freitas, Vieira do Minho, com a totalidade de 800horas, sob a orientação do Diretor Técnico da farmácia, Dr. Rui Pereira. O presente relatório tem como propósito a apresentação de toda a experiência de aprendizagem de conhecimentos desta última fase de formação académica.

2.2.Organização da Farmácia

2.2.1.Legislação e Entidades Relacionadas com a Atividade Farmacêutica

O exercício da atividade farmacêutica, assim como a propriedade da farmácia e a própria farmácia encontram-se sujeitos a legislação própria, permitindo que a atividade farmacêutica seja executada com os padrões de qualidade, eficácia e segurança necessários. Assim sendo, em termos legislativos é importante salientar:

- *Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto [1]*, que define o regime jurídico das farmácias de oficina estabelecendo um quadro global e de enquadramento do sector farmacêutico;

- *Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de Junho [2]*, que regula a dispensa de medicamentos ao público, em quantidade individualizada, nas Farmácias de Oficina ou farmácias instaladas nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) é a entidade pública responsável por regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a produtos de qualidade, eficazes e seguros. Este organismo com jurisdição sobre todo o território nacional assegura o cumprimento da legislação no decorrer da atividade da Farmácia de Oficina, fiscalizando possíveis infrações e incumprimentos. A Associação Nacional das Farmácias (ANF), que representa 97% das farmácias portuguesas, é responsável por defender os interesses morais, profissionais e económicos dos proprietários de farmácia. [3, 4]

A Ordem dos Farmacêuticos (OF) é o órgão defensor dos direitos da classe, englobando todos os farmacêuticos, autorregulando-se através de um conjunto de mecanismos internos que regulam o funcionamento dos corpos profissionais. O *Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos*, aprovado pelo *Decreto-lei n.º 288/2001, de 10 de Novembro [5]*, regulamenta o funcionamento da Ordem. Neste está incluído o Código Deontológico que é, basicamente, um conjunto de normas de carácter ético a serem seguidas pelos farmacêuticos que permitem fortalecer e prestigiar o exercício da atividade farmacêutica e que definem como objetivo essencial do exercício da atividade farmacêutica a pessoa do doente.

As *Boas Práticas de Farmácia*, elaboradas pela OF em parceria com a ANF, com base nas recomendações do Grupo Farmacêutico da União Europeia (GFUE), são parte integrante do sistema de gestão da qualidade que permite otimizar a intervenção das farmácias e dos farmacêuticos no sistema de saúde, formalizar e documentar o que se faz, sistematizar a abordagem das atividades através da normalização de procedimentos e, principalmente, satisfazer os doentes de forma consistente. [6]

O licenciamento de uma nova farmácia encontra-se sujeito a concurso público, emitido pelo INFARMED, que determina a atribuição do respetivo alvará. Esta atribuição é prevista pelo *Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto*, processo que é regulado consoante as regras de capitação e as necessidades dos utentes na acessibilidade ao medicamento. Segundo a legislação em vigor na atualidade, o título de proprietário de farmácia deixou de ser exclusivo para farmacêuticos, existindo uma liberalização a pessoas singulares e a sociedades comerciais (limite máximo de quatro alvarás por proprietário). [1] Neste processo de licenciamento é de ter em consideração a distância mínima exigida entre as farmácias, que é definida pela *Portaria n.º 1430/2007, de 2 de Novembro*, e pela *Lei n.º 26/2011, de 16 de Junho*, que também são aplicadas no processo relativo à transferência das farmácias. É de salientar que as farmácias não podem ser vendidas, trespasadas ou arrendadas, nem a

respetiva exploração pode ser cedida antes de terem decorrido cinco anos, a contar do dia da respetiva abertura, na sequência do concurso público, salvo situações devidamente justificadas perante o INFARMED. [7]

2.2.2. Recursos Humanos

Os recursos humanos são a base essencial de qualquer atividade e a chave para o seu sucesso. No que diz respeito às farmácias, estas devem dispor de pelo menos dois farmacêuticos, sendo que um deles assume o cargo de Diretor Técnico e o outro de Farmacêutico Adjunto. [1] A Farmácia Freitas cumpre estes requisitos e é constituída por uma equipa coesa com uma relação de entreajuda e sentido de responsabilidade, apesar de terem funções bem definidas. A equipa técnica da Farmácia Freitas é constituída por:

- Dr.^a Ana Cristina Franqueira - Proprietária da Farmácia
- Dr. Rui Pereira - Diretor Técnico
- Dr.^a Ana Figue - Farmacêutica Adjunta;

Tanto Diretor Técnico e a Farmacêutica Adjunta são responsáveis pelas encomendas e parte administrativa.

- Sr.^a Lúcia Araújo - Técnica de farmácia;
- Sr. Nuno Gonçalves - Técnico de farmácia;
- Sr. André Menezes - Técnico de farmácia;
- D. Ester Pereira - Técnica de farmácia.

No que diz respeito aos deveres do Diretor Técnico, foi possível constatar ao longo do estágio que ele deve [6]:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na Farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a Farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a Farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na Farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica.

Cabe também ao Diretor Técnico, como responsável na Farmácia, supervisionar as tarefas realizadas por toda a equipa.

2.2.3. Localização e Espaço Físico

A Farmácia Freitas está situada na Avenida Barjona de Freitas, em Vieira do Minho. A sua localização facilita o acesso dos utentes das localidades mais próximas como as mais distantes.

A farmácia encontra-se devidamente sinalizada, possuindo o nome inscrito na fachada e duas cruzes perpendicular ao edifício. Uma das Farmácias Portuguesas e outra que permite exibir informações tais como: data e hora, horário de funcionamento, indicação que a farmácia está de serviço, serviços prestados na farmácia, campanhas que estejam a decorrer, entre outras. Também a identificação do Diretor Técnico se encontra em local visível, tanto no exterior como no interior da farmácia.

O acesso à farmácia é feito através de duas portas no lado direito na parte da frente da farmácia, uma interior e outra exterior, onde nestas se encontra afixada a escala dos serviços. Junto da porta exterior encontra-se uma campainha e um intercomunicador, que facilita a dispensa quando a farmácia se encontra de serviço. As portas são ainda utilizadas para a afixação de cartazes, principalmente sobre campanhas realizadas na/pela farmácia e informação sobre saúde pública.

A fachada possui três montras, situadas do lado esquerdo da porta exterior, que são decoradas periodicamente pelos Doutores e técnicos da farmácia ou por laboratórios. Uma vez que as montras são o primeiro contacto comercial da farmácia com o utente é importante que esta reflita a qualidade do serviço prestado pela farmácia.

O horário praticado pela farmácia é o seguinte: de segunda a sexta-feira das 9h às 19h00 e sábado das 9h00 às 13h00. Como em Vieira do Minho para além desta farmácia existe uma outra, estas funcionam em sistema de rotatividade em noites e fins de semana que se encontram de serviço, sendo o horário da noite das 19h às 9h do dia seguinte e do fim de semana das 13h de sábado às 9h de segunda. Esta informação encontra-se em zona bem visível, assinalando a farmácia em regime de serviço permanente e respetiva localização e contacto

Relativamente ao espaço interior, a Farmácia Freitas é composta por todas as áreas obrigatórias, de acordo com o *artigo 29º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto*, estando organizada nas seguintes divisões: zona de atendimento, área de receção encomendas, armazém, laboratório, escritório e instalações sanitárias, Permitindo prestar um bom serviço ao utente, facilitando o trabalho dos profissionais de saúde em realizar as tarefas de uma forma eficaz, assegurando o bom funcionamento da farmácia.

A zona de atendimento contém um espaço que permite a exposição de produtos farmacêuticos (cosmética, ortopedia, higiene oral e capilar, puericultura, fitoterapia) em armários ou prateleiras. Nesta área também existe o local de atendimento, que é constituído por quatro balcões tendo cada um deles um posto informático, uma caixa registadora e um local adequado para colocar as receitas médicas depois de aviadas. Os balcões estão situados com distância suficiente para permitir um atendimento personalizado de cada utente. Neles

podem existir produtos farmacêuticos, folhetos informativos ou revistas. Na zona de atendimento existe uma balança eletrónica que permite determinar o peso, altura, índice de massa corporal e da tensão arterial, nesta zona ainda se encontra um banco onde os utentes podem aguardar pela sua vez.

A área de receção de encomendas permite a entrega e receção de encomendas, neste local existe um posto informático para exercer essa função.

O armazém permite a arrumação de produtos farmacêuticos, e é instituída por várias zonas da Farmácia em gavetas deslizantes e prateleiras/estante. Existem dois móveis com gavetas, um destes engloba os medicamentos genéricos, colírios, loções, carteiras e injetáveis e outro abrange os medicamentos de marca, estes são separados em comprimidos e cápsulas, xaropes, ampolas, colutórios, supositórios, pomadas e gotas, também existe uma camara frigorífica para os medicamentos que necessitam de refrigeração, que se encontra a uma temperatura compreendida entre 2°C e 8°C.

Os produtos de protocolo da diabetes *mellitus* (exemplo: tiras de testes de glicose), tiras de testes de colesterol e triglicérideos, as seringas, os medicamentos de veterinária, anticéticos estão acondicionados em prateleiras/estantes distintas. Todos os produtos dos grupos acima mencionados estão armazenados segundo ordem alfabética do nome comercial ou da Dominação Comum Internacional (DCI), e encontram-se em condições ambientais adequadas.

Existe um local próprio, armazém, com estantes que permite a arrumação do *stock* que não pode ser guardado nas gavetas móveis/prateleiras, devido à saturação destas ou devido ao tamanho da embalagem.

O escritório é onde se procede à atividade de gestão técnica e financeira por parte da direção técnica. Nesta área também existe uma biblioteca, onde se pode encontrar vários livros científicos (como *Prontuário Farmacêutico*, *Farmacopeia Portuguesa*) e catálogos. É neste espaço que geralmente se fazem as reuniões necessárias.

O laboratório é um espaço para a preparação de manipulados (fórmulas magistrais e preparados officinais) com as condições de iluminação, temperatura e humidade adequada. Este espaço é normalmente utilizado para a preparação de preparações extemporâneas (xaropes e suspensões orais).

A Farmácia dispõe de instalações sanitárias na zona reservada da farmácia.

2.2.4.Sistema Informático

A Farmácia Freitas utiliza o *Sifarma 2000*, o mais recente programa informático de gestão farmacêutica desenvolvido pela Glintt. Este programa exerce um melhor apoio para o Farmacêutico Comunitário ao nível da gestão das vendas, da gestão dos produtos, da gestão da faturação e, também, no que refere à gestão dos utentes, permitindo desenvolver um seguimento clínico e farmacoterapêutico, em polaridade com os serviços farmacêuticos que são prestados na farmácia.

O Sifarma 2000 é a base de toda a gestão da farmácia, pois este está dotado de ferramentas que permitem avaliar o movimento de produtos ao longo do tempo, controlar os prazos de validade e o *stock*, controlar os movimentos de psicotrópicos e de benzodiazepinas e emitir a documentação necessária para as diferentes instituições.

Este programa foi de grande utilidade durante o estágio e é uma mais-valia no aconselhamento ao doente, permitindo uma consulta rápida dos diversos pontos técnico-científicos relativos aos diferentes produtos (indicações, posologia, composição, contraindicações, reações adversas, interações, advertências, entre outros) que são constantemente atualizados. A utilização por cada trabalhador é diferenciada com um código de entrada, o que permite definir distintos níveis de acesso aos dados e registar tudo o que é executado pelo respetivo operador. Este facto é particularmente importante na gestão de toda a farmácia e na implementação de um sistema de gestão de qualidade.

Em último, atendendo a que o armazenamento de toda a informação ao nível informático é de caráter obrigatório, é necessário desenvolver diariamente cópias de segurança que ressalvem a integridade dos dados em caso de avaria informática ou acidente. Caso ocorra uma avaria no sistema, a gestão dos produtos, o cálculo das comparticipações e do preço de venda fica comprometido. Nesta situação, existe legislação específica para o cálculo manual da respetiva comparticipação, contudo a complexidade da mesma coloca esta opção em último lugar. Em alternativa podemos recorrer à linha de apoio da ANF, ou caso seja possível, contactar com outra farmácia que nos possa facultar o preço da referida venda, tendo sempre o cuidado de registar o movimento do *stock* para ser posteriormente corrigido ao nível informático.

2.3. Informação e Documentação Científica

Considerando a constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais.

Artigo 84.º do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos [5]

Deste modo, as farmácias devem dispor de uma biblioteca devidamente organizada com diversas fontes bibliográficas dentro do âmbito fisiopatológico, farmacológico, terapêutico, galénico, de dispositivos médicos, deontológico e até mesmo no âmbito da gestão. Permitindo ao farmacêutico esclarecer dúvidas, mesmo quando estas surjam durante o ato farmacêutico. A Farmácia Freitas é exemplo disso, existindo um conjunto de bibliografia, no escritório, que foi posta a disposição durante todo o estágio. Entre os quais:

- *Farmacopeia Portuguesa e respetivos suplementos;*
- *Formulário Galénico Português;*

- *Estatuto da Ordem Farmacêuticos;*
- *Código Deontológico dos Farmacêuticos.*
- *Prontuário Terapêutico;*
- *Índice Nacional Terapêutico;*
- *Simposium Terapêutico.*

Além da bibliografia disponível a Farmácia Freitas possui ligação com acesso à internet permitindo o acesso a bases de dados online, como é o caso da *Infomed*, e artigos científicos, que permitem obter informação recente e atualizada. A Farmácia Freitas também recebe revistas e jornais informativos como por exemplo: a Revista Farmácia Portuguesa, a Revista Farmácia Distribuição e a Revista da Ordem dos Farmacêuticos.

Existem ainda, à disposição da equipa fontes exteriores à farmácia que podem ser contactadas via telefone ou correio eletrónico tais como: Centro de Informação de Medicamentos da OF (CIM), Centro de Informação Sobre o Medicamento da ANF (CEDIME), Centro de Tecnologia do Medicamento (CETMED), Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF). No decorrer do estágio não foi necessário recorrer a nenhum destes centros de informação.

Uma outra fonte importante de informação já salientada e extremamente oportuna é a aplicação Sifarma 2000, que permite a consulta no momento da cedência do medicamento. Ainda dentro deste contexto, foi possível constatar que a transmissão de informação médica por parte dos delegados é útil, principalmente para a avaliação custo-benefício dos produtos.

2.4.Aprovisionamento e Armazenamento

2.4.1.Aquisição

Para uma boa gestão de *stocks* é necessário que o aprovisionamento e armazenamento sejam feitos de forma adequada. Para cada medicamento/produto é elaborado uma ficha do produto e é estabelecido um *stock* mínimo e um *stock* máximo de acordo com a sua rotatividade e tendo em conta o perfil da população. O estabelecimento deste parâmetro permite ao Sifarma 2000 pedir automaticamente o produto na encomenda quando o *stock* mínimo é atingido e estabelece a quantidade necessária para satisfazer o *stock* máximo. Desta forma, evita-se a rutura do *stock* e ao mesmo tempo um bom escoamento do mesmo. Por outro lado, esta gestão deve permitir maximizar a nível económico e financeiro o capital investido. Mediante este equilíbrio minimiza-se o *stock* parado evitando capital empatado e conseqüente devolução de produtos devido ao prazo de validade. Produtos fora de validade, representam um prejuízo na gestão da farmácia. Apesar de se ter em conta estes fatores existem outros parâmetros que podem estar na base de alguns *stocks* definidos tais como:

- Dimensões da área de armazenamento;
- Capital disponível, bonificações e condições de pagamento;
- Tipo de utentes, a sua idade, seu poder de compra e nível sociocultural;
- Hábito de prescrição dos médicos locais;
- Época do ano e campanhas promocionais de laboratório;
- Frequência de entrega pelos fornecedores, prazos de validade dos produtos e possibilidade de devoluções.

A encomenda dos produtos pode ser feita às cooperativas, aos armazéns e aos laboratórios da indústria farmacêutica ou seus representantes. A escolha dos armazenistas é efetuada de acordo com vários parâmetros que oferecem diversas vantagens como a rapidez de entrega nos produtos, possibilidade de várias entregas durante o dia, possibilidade de encomendar produtos pontuais ou para suprimir algumas faltas urgentes, maior facilidade no pedido que pode ser efetuado pelo sistema ou por telefone e esclarecimento de dúvidas acerca de determinados produtos que foram retirados do mercado ou encontram-se esgotados.

Apesar destas vantagens a escolha entre os vários armazenistas prende ainda com vários fatores como bonificações, condições de pagamento, possibilidade de devoluções e entrega nos créditos correspondentes. No caso da Farmácia Freitas, esta recorre a dois principais fornecedores, OCP e COOPROFAR, que fazem ambas duas entregas ao dia e são os que fornecem as melhores condições anteriormente referidas. Mas, por vezes é necessário recorrer a *Alliance Healthcare* de forma a evitar a rutura de *stocks*, por estarem esgotados nos fornecedores habituais.

Na elaboração da encomenda diária, os produtos vendidos ao nível do balcão são pedidos automaticamente na encomenda quando atingem o *stock* mínimo, sendo a quantidade que aparece na encomenda aquela que satisfaz o *stock* máximo. Apesar do *stock* já estar estabelecido pode ser sempre alterado aquando na proposta da encomenda quando o responsável assim o entender. Esta alteração pode dever-se principalmente a bonificações que aparecem no sistema informático. No caso de aquisição de um novo produto este é adicionado à encomenda em curso. Após conferida a encomenda, esta é transmitida, por via informática, diretamente ao fornecedor podendo ser feitas por telefone, em casos excecionais.

2.4.2. Receção de Encomendas

A encomenda chega à Farmácia Freitas devidamente acondicionada em contentores, e possui um contentor específico para produtos que necessitam de refrigeração, sendo estes logo retirados e colocados no frigorífico. No interior dos contentores está a fatura original e o duplicado.

Uma vez recebida, faz-se a leitura ótica de cada produto através do código ou introduzindo o nome comercial/genérico. Para os produtos que ainda não existem na farmácia é criada uma ficha do produto no momento da leitura.

Após a introdução de toda a encomenda procede-se à verificação da fatura com o que foi pedido tendo atenção em alguns aspetos como: quantidade pedida e enviada; Preço de Venda ao Público (PVP), confirmar o PVP que está na fatura com o que se encontra no sistema; se o *stock* estiver a zero corrige-se o preço, no caso de ainda ter *stock* disponível e o preço que veio na fatura é diferente dos preços existentes, então, faz-se uma marcação na embalagem e quando se vender essa embalagem corrige-se o preço; este processo é válido se ainda estiver dentro do prazo estabelecido pela lei para a comercialização desse preço; verificação dos preços de produtos sem PVP, aqui deve-se registar o preço de custo; aplicar a margem estabelecida para o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) em questão, sendo diferente para IVA a 6% ou a 23%; verificar se as embalagens estão danificadas; verificar o prazo de validade (quando *stock* zero corrige-se para o prazo da embalagem rececionada, quando *stock* disponível fica a validade com o prazo mais curto).

No caso de serem rececionadas matérias-primas estas devem vir acompanhadas por boletins de análise que são arquivados na farmácia numa pasta criada para esse efeito. As benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes vêm junto a requisição das mesmas em duplicado, a original fica arquivada na farmácia e a duplicada segue para o armazenista. Ambas são devidamente rubricadas e carimbadas pelo diretor-técnico ou farmacêutica adjunta.

Após a verificação de todos estes aspetos a receção dá-se por finalizada receção da encomenda e guarda-se o original da fatura em pasta própria. De seguida, procede-se à impressão de etiquetas para produtos que não tem PVP.

Os produtos que foram pedidos e que não foram enviados devido à falta dos mesmos no armazenista devem ser transferidos para outro armazenista para evitar rutura de stock.

2.4.3. Devolução de Produtos Farmacêuticos

A devolução de produtos farmacêuticos pode ser devido a vários motivos (exemplo: prazos de validade expirados; embalagens danificadas; produtos retirados do mercado; pedido por engano, entre outros), a qual exige o processamento de uma nota de devolução em triplicado. Na nota de devolução tem de constar a identificação da farmácia, a quantidade do produto, o nome comercial do produto ou nome do genérico e respetivo código, o motivo de devolução e ainda o documento de origem. Uma das cópias fica arquivada na farmácia para posterior regularização da mesma através de uma nota de crédito no valor dos produtos devolvidos, as outras duas seguem com o produto para o armazenista. Todas as vias devem ser devidamente carimbadas, datadas e assinadas pela pessoa que efetuar a devolução.

Estas notas de devolução, juntamente com os produtos devolvidos, seguem através do respetivo fornecedor. Quando as devoluções são aceites, o fornecedor opta por uma das

seguintes situações: envia uma nota de crédito à farmácia ou envia uma quantidade igual à devolvida daquele produto ou de outros produtos com valor equivalente ao valor que foi devolvido. No caso de a devolução ser recusada, o produto retorna à farmácia, constituindo um prejuízo.

Relativamente à devolução de produtos farmacêuticos, os de protocolo da diabetes o prazo de devolução é de três meses após a expiração da data de validade, para produtos de uso veterinário o prazo é estabelecido pelo fabricante, os restantes medicamentos e produtos de saúde, têm um prazo de dois meses.

2.4.4. Armazenamento

Esta fase ocorre após receção de uma encomenda, sendo esta igualmente importante em todo este processo para garantir toda a qualidade do produto. O critério a adotar nesta etapa depende da própria farmácia devido à organização da mesma.

Na Farmácia Freitas o seu armazenamento é efetuado consoante seja medicamento com nome comercial ou medicamento genérico, e pela sua forma farmacêutica, em gavetas móveis e prateleiras, devendo os produtos de prazo de validade mais curta serem dispensados em primeiro lugar (“*first in/first out*”). O excedente, quando existente, é guardado numa área de armazenamento apropriada para produtos em excesso que não cabem nas prateleiras ou gavetas.

Um ambiente seco, fresco, bem arejado e ao abrigo da luz, ou seja, condições ideais de temperatura, humidade e luminosidade são indicações dadas pelos fabricantes e necessárias para manter as propriedades dos produtos conservadas até serem administrados pelos utentes. Os medicamentos sujeitos a refrigeração são armazenados no frigorífico que se encontra na sala de receção de encomendas. A temperatura é controlada diariamente.

O armazenamento dos produtos é crucial para o bom funcionamento da farmácia. A correta gestão do *stock* contribui para uma otimização do espaço e do tempo, traduzindo-se numa mais eficiente prestação de serviços.

2.4.5. Controlo de Prazos de Validade

Pode definir-se como prazo de validade de um medicamento como o período durante o qual se garante que não há deterioração ou perda do princípio ativo do fármaco em mais de 10 ou 15%, o que significa que este deve ser consumido antes do final desse prazo.

De forma a garantir a segurança do doente quanto à sua administração do medicamento e de forma a evitar a dispensa de medicamentos fora de prazo de validade, o Sifarma 2000 permite um controlo eficaz deste parâmetro. Todos os meses é emitida uma lista de medicamentos/produtos, cujos prazos de validade caducam nos 3 meses seguintes. Com base nessa lista, esses medicamentos/produtos são verificados, se estiverem o prazo de

validade correto são retirados, caso contrário o prazo de validade é atualizado no sistema. Este processo só é possível com uma correta recepção da encomenda, nomeadamente na verificação do prazo de validade.

Os produtos devolvidos são inseridos segundo uma nota de devolução em triplicado, uma fica arquivada na farmácia e as outras duas seguem para o armazenista.

2.5. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

O estatuto do medicamento, Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, define como medicamento *toda a substância ou composição que possui propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções fisiológicas.* [8] O artigo 3º do mesmo decreto-lei faz referência também à definição de medicamento genérico, tratando-se de *um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados.* Este é identificado pela Denominação Comum Internacional (DCI), seguido do nome do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), da dosagem e da forma farmacêutica, estando presente na embalagem exterior a sigla MG

Segundo este Decreto-lei os medicamentos de uso humano são classificados quanto à dispensa ao público em:

- Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)
- Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Sendo os critérios aprovados por portaria do Ministério da Saúde.

Os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica são aqueles que só podem ser dispensados mediante apresentação de prescrição médica, e engloba aqueles que preenchem uma das seguintes condições:

- Possam constituir, direta ou indiretamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Sejam com frequência utilizados em quantidade considerada para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto;
- Contenham substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e/ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar;
- Sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica.

Os MSRM podem ser ainda ser classificados em:

- Medicamentos de receita médica renovável: tratamentos prolongados ou crônicos para determinadas doenças. Neste caso as receitas são passadas em três vias e apresenta um prazo de validade de 6 meses;
- Medicamentos de receita médica especial: para os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes;
- Medicamentos de receita médica restrita: para tratamentos em meio hospitalar. [8]

Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica são medicamentos não compartilhados. Com estes medicamentos o utente auto responsabiliza-se pela sua própria saúde, evitando entupimento dos estabelecimentos de saúde, por situações autolimitadas e de gravidade mínima. Assim, os MNSRM incluem especialidades que se destinam ao alívio, tratamento ou prevenção de sintomas e síndromes menores, que não requerem cuidados médicos e que têm na sua composição substâncias reconhecidas como úteis e seguras. No entanto, como qualquer medicamento, tem efeitos adversos, interações e contraindicações. Por isso, como são medicamentos dispensados sem uma coresponsabilidade médica escrita, o farmacêutico desempenha um papel fulcral neste caso, indicando um medicamento não sujeito a receita médica mais adequado em função da sintomatologia apresentada, idade e medicação concomitante ou mesmo encaminhando para a consulta médica.

Para além da noção de medicamento e medicamento genérico, e a classificação de dispensa ao público de medicamentos, o Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, também refere outros conceitos alusivos aos diferentes produtos de saúde disponíveis na farmácia, tais como:

Psicotrópico e estupefaciente: atuam ao nível central e apresentam propriedades sedativas, narcóticas e “euforizantes”, podendo causar dependência e conduzir à toxicomania;

Preparação oficial: qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço;

Preparação magistral: qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica;

Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos: medicamento ou produto obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios. No decorrer do estágio os doentes não recorreram a este tipo de medicamentos, pelo que não existem muitos medicamentos homeopáticos na Farmácia Freitas. [8]

2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico ocupa uma posição única no circuito da prestação de cuidados de saúde. Constitui um elo de ligação fulcral entre o médico e o utente, na dispensa dos medicamentos prescritos, na adesão à terapêutica e no aconselhamento farmacoterapêutico. Sendo por isso, a interação farmacêutico-utente-medicamento um aspeto muito importante da atividade farmacêutica em farmácia comunitária, que tem como objetivo essencial a pessoa do doente.

2.6.1. Considerações Éticas, Deontológicas e Técnicas

No exercício da atividade farmacêutica, *a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.* [5] Facto que é bem explícito no artigo 81.º do Estatuto da Ordem Farmacêuticos e espelha perfeitamente a atitude que o farmacêutico deve ter perante a sua atividade. Desta forma, o farmacêutico presta um serviço com a competência e credibilidade que lhe compete, promovendo o uso racional do medicamento. No seguimento dos princípios éticos que o farmacêutico deve apresentar, este deve cumprir as normas do seu Código Deontológico.

É de referir um dos pontos enunciados no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos e fulcral no exercício da atividade farmacêutica, que é o sigilo profissional. O farmacêutico é obrigado ao sigilo profissional não devendo divulgar factos/informações pessoais de que tenha conhecimento durante o exercício da sua profissão, com exceção das situações previstas na lei. [5] Este engloba também, no decorrer do ato farmacêutico, evitar que terceiros se apercebam das informações respeitantes à situação clínica do doente, permitindo que este exponha a sua situação com o à vontade necessário e sem se sentir constrangido. Se o farmacêutico notar no utente algum receio de expor a sua situação clínica, ou se se tratar de uma situação delicada deve remete-la para uma zona mais interior da farmácia onde haja maior confidencialidade. É importante que o utente saiba que o farmacêutico garante o sigilo profissional, para que possa, com maior facilidade, ser criada uma relação de confiança.

Durante o estágio foi possível observar algumas situações em que havia um desconforto por parte dos utentes em expor a situação clínica, nomeadamente na aquisição de medicamentos usados na disfunção erétil, como o **Viagra®** e **Cialis®**. Nestas situações cabe ao farmacêutico durante o atendimento, por um lado, por o utente o mais à vontade possível, e por outro, proceder com a discrição necessária para que este não se sinta embaraçado, respeitando a sua vontade.

Comunicação

A comunicação com o utente assume grande importância no sentido de consentir a confiança necessária para a realização de um ótimo aconselhamento. Um dos pilares basilares inerente ao atendimento, é o respeito ao utente. Nunca se deve assumir uma postura de superioridade. Deve-se sim, procurar adequar a postura e a linguagem ao utente, nomeadamente, ao nível socioeconómico e à idade. De forma a garantir a total atenção e compreensão por parte do utente é necessário adaptar a postura corporal e a linguagem oral a cada situação, usando uma terminologia acessível, para que o utente perceba a informação que lhe está a ser fornecida. A comunicação deve ser feita de uma forma clara, precisa, simpática sendo extremamente importante o tom de voz (afável mas firme), a expressão facial (serena e sorridente) e a postura corporal (reta e profissional) e acima de tudo, muita humildade.

Durante o estágio foi possível constatar que os idosos, principalmente os reformados, são aqueles que possuem maior disponibilidade para a comunicação, falando não só temas subordinados à farmácia mas também de assuntos do dia-a-dia, como política e futebol, tentando fomentar com todos os elementos da equipa uma relação de confiança e amizade e preocupando-se com o bem-estar de toda a equipa. Por outro lado, os utentes que fazem parte da população ativa, que normalmente se pode estabelecer uma comunicação mais técnica, são aqueles que têm menor disponibilidade para a comunicação. Nestes casos o farmacêutico deve cingir-se à informação essencial a uma correta terapêutica.

Para além da comunicação oral, deve-se recorrer, sempre que necessário à comunicação escrita. Esta é muito útil para reforçar informações acerca da posologia e duração de tratamento, como é exemplo no caso de doentes idosos e/ou polimedicados, evitando assim possíveis erros de medicação.

Uso Racional de Medicamentos e Adesão à Terapêutica

A atividade farmacêutica não se deve limitar à cedência de medicamentos. Cabe ao farmacêutico o papel de promover o uso racional de medicamentos de modo a maximizar o resultado terapêutico. Nesse sentido, a informação transmitida ao utente pode e deve englobar, consoante as circunstâncias a posologia e modo de administração, precauções de utilização e contra-indicações, interações, reações adversas, conservação adequada dos medicamentos no domicílio e o que fazer com os medicamentos fora de uso. A conservação dos medicamentos é importante salientar principalmente para os medicamentos que necessitam de condições especiais de conservação, como é o caso das vacinas, insulinas, alguns tipos de colírios, etc.

Relativamente ao modo de administração é importante explicar ao utente todo o procedimento, desde a via de administração a utilizar até ao modo como é efetuada a administração. Se é antes ou depois das refeições, se é em jejum ou ao deitar (exemplo: os

protetores gástricos devem ser tomados em jejum e antes de qualquer outra medicação, para exercer devidamente o seu efeito; os anti-histamínicos de primeira geração a noite, causando assim menos problemas relativos a sonolência), se é com um copo de água, se é para engolir, mastigar ou deixar dissolver na boca. É necessário alertar os utentes para todas estas situações, principalmente para aquelas que são menos vulgares. A frequência das tomas também é um aspeto importante, que assume uma maior importância, nos medicamentos que possuem uma janela terapêutica mais reduzida. O farmacêutico deve informar o utente acerca da duração do tratamento, alertando para as situações em que este não se deve prolongar (exemplo: anti-inflamatórios) e para as situações em que este deve ser feito até terminar a embalagem (exemplo: antibióticos).

Além do uso racional de medicamento, cabe ainda ao farmacêutico promover uma correta adesão à terapêutica fazendo referência ao risco-benefício e relembrar o utente os benefícios que a adesão a terapêutica acarreta na sua saúde.

Durante o estágio foi possível constatar que os antibióticos e benzodiazepinas são os grupos de medicamentos em que verifica um maior uso irracional. Os utentes dirigem-se frequentemente às farmácias para adquirirem antibióticos ou benzodiazepinas sem receita médica, muitas das vezes porque lhes tinham sido receitados em situações semelhantes. O farmacêutico deve alertar o utente das consequências do uso incorreto da terapêutica com estes medicamentos e reforçar a percepção que esta terapêutica só é adequada, mediante consulta médica e após avaliação do medicamento indicado para a condição. O uso incorreto de antibióticos constitui um grave problema de saúde pública, um dos motivos pelo qual é preciso continuar a alertar e educar a população para um uso racional de medicamentos.

2.6.2. Farmacovigilância

A trágica experiência com a talidomida em 1961 consciencializou os profissionais de saúde e a população para a importância da criação de estruturas de vigilância dos efeitos adversos/secundários dos medicamentos. Assim surgiu a Farmacovigilância, que visa melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos. [9]

O Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992 e está regulamentado de acordo com o *Decreto-lei n.º 242/2002, de 5 de Novembro*. [9] O farmacêutico deve comunicar, tão rápido quanto possível, as reações adversas e suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenha conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos.

A notificação de reações adversas a medicamentos é feita num boletim próprio onde deve constar a identificação do doente e do notificador, a descrição da reação adversa, a identificação do medicamento suspeito e ainda qualquer informação adicional que o farmacêutico entenda ser útil. [10]

2.6.3.Reencaminhamento de Medicamentos Fora de Uso

A Valormed é um sistema integrado de recolha de embalagens e medicamentos fora de uso, abrangendo não só os resíduos de embalagens de medicamentos e produtos equiparados recolhidos em farmácias comunitárias, mas também os resíduos de embalagens de medicamentos separados em farmácias hospitalares, resíduos de embalagens de venda provenientes das devoluções das farmácias e distribuidores, bem como resíduos de embalagens de medicamentos e produtos de uso veterinário.

A farmácia funciona como intermediário entre a Valormed e a população. Os medicamentos e embalagens são entregues à farmácia em sacos específicos (de cor verde com a insígnia da Valormed), sendo armazenados na farmácia em contentores de cartão próprios. Sempre que um contentor está cheio é pesado e selado, procedendo-se ao preenchimento da ficha respetiva. A ficha é em triplicado e possui um número de registo, devendo ser preenchida a identificação da farmácia, o peso do contentor e rubricado pelo operador e pelo responsável pelo seu transporte. Um dos triplicados fica arquivado na farmácia e os restantes seguem com o contentor.

Durante o estágio foi possível verificar que as pessoas estão consciencializadas para a importância da eliminação dos resíduos, devido a grande adesão por parte dos utentes a esta prática. No entanto é preciso continuar a informar sobre o quanto crucial é este serviço para uma correta eliminação dos resíduos farmacêuticos, devendo o farmacêutico incentivar e alertar os utentes para a importância da sua colaboração.

2.7.Dispensa de Medicamentos

2.7.1.Receção da Prescrição e Confirmação da sua Validade/Autenticidade

A prescrição de medicamentos pelo médico é efetuada através de receita médica, aprovado pela *Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio* [11] que substitui a *Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio*. [12]

A receita médica pode ser preenchida informaticamente ou manualmente e ser renovável ou não renovável. A prescrição por via manual é atualmente uma exceção, conforme o *artigo 8.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio* [11] e, as situações de exceção devem ser mencionadas na receita, são as seguintes:

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

Uma receita manual só é válida se incluir os elementos constantes do *artigo 11.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio* [11]. A prescrição de medicamentos por via manual, implica a utilização de novos modelos de vinhetas, conforme, publicado no *Despacho n.º 13381/2012, de 12 de Outubro* [13] e que estiveram em vigor até 31 de Março de 2013.

Uma receita eletrónica é válida se incluir os elementos constantes do *artigo 9º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio* [11]. Atualmente de acordo com a *Lei n.º 11/2012, de 8 de Março* [14], a prescrição de medicamentos inclui obrigatoriamente a denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a dimensão da embalagem e a posologia. A prescrição pode ainda incluir uma denominação comercial, de acordo com a *Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio* [11], devidamente justificadas nas seguintes condições:

1. Medicamentos que não disponham de genéricos participados ou em que apenas existam medicamentos de marca;

2. Nas seguintes exceções com a justificação técnica do médico junto ao medicamento prescrito:

- a) Margem ou índice terapêutico estreito - o médico prescriptor deve colocar na receita a menção “*Exceção a) art. 6.º*”;
- b) Reação adversa prévia - o médico prescriptor deve colocar na receita a menção “*Exceção b) art. 6.º - Reação adversa prévia*”;
- c) Continuidade de tratamento superior a 28 dias - o médico prescriptor deve colocar na receita a menção “*Exceção c) art. 6.º - Continuidade de tratamento superior a 28 dias*”.

No caso das *exceções a) e b)*, o utente não pode optar por outro medicamento, enquanto na exceção c) pode exercer esse direito.

A receita médica não renovável possui uma única via, sendo a validade de 30 dias após a data da prescrição. A receita médica renovável é composta por 3 vias e possui uma validade de 6 meses. Esta foi introduzida com o objetivo de facilitar o acesso dos doentes aos medicamentos 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. Além disso, a utilização deste modelo tem como objetivo contribuir para o descongestionamento dos serviços prestadores de cuidados de saúde.

Existem algumas regras a nível da prescrição a serem seguidas pelos médicos prescritores, nomeadamente: podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, com um limite máximo de 4 embalagens, ou até 2 embalagens do mesmo medicamento, exceto no caso de o medicamento se apresentar sob a forma unitária (uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração) podendo ser prescritas até quatro embalagens. [11]

No ato da dispensa, o farmacêutico tem o dever de informar ao utente sobre a existência de um medicamento mais barato, participado pelo SNS, que esteja disponível na Farmácia, uma vez que o utente pode optar por qualquer medicamento com DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem indicado na receita médica, independentemente do preço, assinalando a sua opção com a menção “Direito de Opção” no verso da receita. A nova lei, obriga a Farmácia a ter no mínimo três dos cinco medicamentos genéricos mais baratos, para cada substância ativa, devendo dispensar o genérico de menor valor.

Quando o farmacêutico recebe uma receita médica deve proceder à sua análise e validação. Independentemente do modelo da receita existem certos aspetos formais que é necessário atestar:

- Número da receita e respetivo código de barras;
- Identificação do utente (nome e número de beneficiário, se a receita for informatizada o número de utente e o número de beneficiário deverão estar em código de barras);
- Identificação do organismo, regime de participação e, eventualmente, algum despacho ou portaria referida pelo médico;
- Identificação do médico prescriptor;
- Identificação do local de prescrição;
- A designação do medicamento prescrito (sobre a forma de DCI, ou nome comercial se aplicável);
- A dosagem, forma farmacêutica, número e dimensão das embalagens, e respetiva posologia;
- Data da prescrição e respetivo prazo de validade (30 dias, ou 6 meses caso se trate de uma receita em triplicado);
- Assinatura do médico. [11]

A receita deverá estar intacta, sem rasuras nem correções. Muitas vezes as receitas apresentam pequenas falhas de preenchimento que o farmacêutico pode tentar resolver na hora, evitando que o utente tenha de regressar ao estabelecimento de saúde para obter uma nova prescrição. Situações como: falta da assinatura do médico, foi um dos erros que surgiu no decorrer do estágio, nesta situação tentar contactar com o médico responsável no sentido de assinar a receita posteriormente.

2.7.2. Interpretação da Prescrição

Além da validação em termos de conteúdo o farmacêutico deve fazer uma interpretação profissional da receita, verificando a quem se destinam os medicamentos, confirmando a sintomatologia apresentada, verificando a possibilidade de haver efeitos

adversos, contraindicações e interações, adequação da posológica (dose, frequência e duração do tratamento) e as condições do doente/sistema para administrar o medicamento (aspectos legais, sociais e económicos).

A este nível a prescrição eletrónica é mais vantajosa e segura, na medida em que a caligrafia das ainda possíveis receitas manuscritas pode dificultar o processo de interpretação. Mas quando isso acontece, o farmacêutico deve confirmar com os restantes colegas as informações lidas e, sempre que julgue necessário, deve questionar o doente e contactar o médico prescriptor através do contacto disponível na receita. Todas as dúvidas devem ser esclarecidas, sendo da competência do farmacêutico o correto aconselhamento.

2.7.3. Verificação Farmacêutica da Receita após a Dispensa

Na Farmácia Freitas, este procedimento é realizado logo após a dispensa do medicamento, possibilitando a deteção de erros no atendimento e na própria cedência de medicamentos. Para além desta verificação efetuada por quem cede o medicamento, as receitas ainda são novamente revistas, durante o mês em questão, por mais um colaborador.

Os pontos a considerar na verificação da receita são aqueles que conferem validade/autenticidade à receita, já salientados anteriormente, bem como a correta correspondência entre o que é prescrito e cedido, constatado pela impressão feita no verso. No verso da receita é necessária a assinatura do utente e do farmacêutico responsável pela dispensa, a data e o carimbo da farmácia.

Esta foi uma tarefa realizada desde o início do estágio, quase diariamente. Permitindo tomar conhecimento dos elementos que devem constar nas receitas, familiarizar com as entidades responsáveis pela comparticipação e com o nome comercial dos medicamentos, o que facilitou muito na interpretação das receitas na parte do atendimento ao público.

A verificação do receituário assegura a conformidade destes documentos com as normas, salvaguardando o reembolso à farmácia das comparticipações feitas ao longo do mês.

2.7.4. Regimes de Comparticipação

A legislação em vigor para os sistemas de comparticipação, os regimes normal e especial, assim como as regras do sistema de preços de referência, entraram em vigor com o *Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio*, revista pelo *Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro*, e com a *Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro*. [15, 16, 17]

No ato da cedência de medicamentos de acordo com a informação existente na receita é escolhido o organismo responsável pela comparticipação. É importante escolher o código correspondentes ao organismo correto, por um lado porque o valor da comparticipação varia de acordo com o organismo e por isso o preço que o utente tem a pagar também. Por

outro lado, irá impossibilitar o pagamento pelo organismo à farmácia da parte correspondente à comparticipação.

A maioria dos medicamentos cedidos na Farmácia Freitas são parcialmente comparticipados pelo SNS. No que diz respeito à ADSE (Direcção-Geral de Protecção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública) o pagamento das comparticipações do Estado na compra de medicamentos dispensados pela ADSE passou a ser encargo do SNS a partir do dia 1 de abril de 2013. [18] Existem outros organismos inerentes aos sistemas de comparticipação, tais como a ADM (Assistência da Doença aos Militares) e SAD/PSP (Serviço de Assistência a Doenças para a Polícia de Segurança Pública) que também passaram a ser encargo do SNS. Relativamente as entidades que não tiveram modificação, na Farmácia Freitas as mais comuns são a CGD (Caixa Geral de Depósitos), SÁVIDA (EDP - Eletricidade de Portugal) e SAMS (Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários)

Cada um dos organismos apresenta diferentes percentagens de comparticipação, que variam consoante o tipo de medicamento. Esta comparticipação pode ainda ocorrer sobre o modelo de complementaridades, ou seja, existe um sistema e um subsistema que comparticipam o produto, existindo a necessidade de fotocopiar a receita e o respetivo cartão do utente que identifica o subsistema, uma vez que para o reembolso total do valor comparticipado a receita é enviada para a entidade principal, e a cópia para o organismo de complementaridade. Um dos exemplos com o qual foi possível contactar durante o estágio foi o regime de complementaridade entre o SNS e a SÁVIDA (EDP - Eletricidade de Portugal).

Relativamente a comparticipação dos medicamentos pelo SNS, esta encontra-se dividida em vários escalões: Escalão A - 90%; Escalão B - 69%; Escalão C - 37%; Escalão D- 15%. A comparticipação do Governo de Portugal para pensionistas com regime especial, integrados no Escalão A é acrescida de 5% no preço dos medicamentos, nos escalões B, C e D é acrescida de 15%. [16, 17]

Existe também uma série de diplomas que regem as comparticipações especiais no receituário, no que diz respeito a medicamentos específicos no tratamento de determinadas patologias. O médico tem que colocar a Portaria ou Despacho na receita médica para que o utente tenha uma percentagem de comparticipação superior à referente ao sistema de saúde do qual é beneficiário.

Tabela 4 - Regimes de comparticipações especiais

Despacho/Lei	Indicação Terapêutica	Escalão de Comparticipação
Despacho n.º 13020/2011, de 9 de Junho [19]	Doença de Alzheimer	Escalão C
Lei n.º 6/2010, de 20 de Setembro [20]	Psoríase	Escalão A
Despacho n.º 11387- A/2003, de 7 de Maio [21]	Lúpus, Hemofilia, Hemoglobinopatias	100%
Despacho n.º 10280/08, de 8 de Abril [22]	Dor crónica não oncológica moderada a forte	Escalão A
Despacho n.º 10279/08, de 8 de Abril [23]	Dor Oncológica	Escalão A

2.7.5. Dispensa e Controlo de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Como Psicotrópicos e/ou Estupefacientes entendem-se os medicamentos com ação sobre o Sistema Nervoso Central que, por criarem fenómenos de tolerância e dependência física e psicológica, estão sujeitos a legislação especial bem como fiscalização por parte da entidade reguladora, o INFARMED. A sua natureza aditiva leva muitas vezes ao seu uso ilícito e tráfico. Sendo assim, estes são legislados pelo *Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro* e suas alterações, e regulamentado pelo *Decreto Regulamentar n.º 28/2009, de 12 de Outubro*. A *Portaria n.º 981/98, de 18 de Setembro* estabelece as medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. [24, 25, 26]

A encomenda destes medicamentos efetua-se de modo igual à dos outros produtos farmacêuticos ou medicamentos, no entanto são enviadas juntamente com a encomenda as guias de requisição do produto que são emitidas em duplicado e devidamente carimbadas pelo diretor técnico ou farmacêutica adjunta. O duplicado é enviado ao fornecedor e o original fica arquivado na farmácia por um período mínimo de três anos. Neste documento deve constar a designação da substância, quantidade, data do pedido, número da requisição e número do registo interno. Na farmácia, ao registar a receção do produto, o sistema informático pede automaticamente o número da requisição.

No ato da dispensa, deve-se ter particular atenção à validação da receita verificando detalhadamente a sua conformidade. Neste medicamentos o sistema informático requiere no final da venda os dados referentes não só ao utente, mas também ao médico prescriptor e adquirente, incluindo número do documento identificativo, morada, idade, etc. Assim como nos restantes medicamentos, no verso da receita são impressos os dados da venda e esta deverá ser assinada pelo adquirente/utente. Uma das particularidades é que no final da venda, para além do talão/fatura, é impresso o “*documento de psicotrópicos*” em duplicado, constante dos dados do prescriptor, adquirente e utente. Tal como as requisições, também uma cópia da receita, assim como uma das cópias do documento de psicotrópicos, devem ser arquivados na farmácia por um período mínimo de 3 anos. A receita original e a outra cópia do documento de psicotrópicos são enviadas para o Centro da Conferência de Faturas (CCF). A Administração Central do Sistema de Saúde, valida posteriormente os dados relativos à dispensa.

2.7.6. Dispensa de um Produto ao abrigo de um Protocolo

Os produtos ao abrigo de um protocolo (exemplo: lancetas e tiras para determinação da glicémia), independentemente do sistema ou subsistema que apresentem, devem ser faturados a um organismo em específico (exemplo: protocolo diabetes SNS - DS).

Relativamente à dispensa de um produto ao abrigo do protocolo da Diabetes, é feita a comparticipação integral do custo das agulhas para as canetas de insulina e das lancetas, e com a comparticipação de 85% das tiras para a determinação da glicémia, sendo que a

dispensa de produtos que fazem parte do protocolo da diabetes é feita da mesma forma que os restantes produtos, havendo a única exigência que na receita médica devem constar apenas produtos que são cedidos ao abrigo do protocolo. A farmácia não possui margem de lucro neste tipo de produtos, como consta na *Portaria n.º 364/2010 de 23 de Junho*. [27]

O farmacêutico tem um papel de grande importância ao nível do aconselhamento do doente diabético, devendo aconselhar uma adesão integral à terapêutica e incutir hábitos de vida saudáveis, orientando-o no uso correto dos instrumentos de medição da glicémia.

2.7.7. Enquadramento Legislativo relativo à Dispensa de Genéricos

A dispensa de medicamentos genéricos está enquadrada com a *Portaria n.º 137-A/2012*. Este documento “prevê, no âmbito da política do medicamento, a prescrição por DCI, nomeadamente através do controlo da prescrição e incentivo à utilização de medicamentos genéricos como elementos estruturantes para o uso mais racional do medicamento”. [11] Desta forma, é permitido ao utente que opte, dentro do mesmo grupo homogéneo, pelo genérico que pretender.

Durante o estágio foi possível constatar que existem diferentes opiniões relativamente aos medicamentos genéricos, havendo utentes que não tinham qualquer problema em utilizar genéricos, e outros que se mostravam mais relutantes. No entanto, para pessoas com baixos rendimentos e polimedicados, como é caso de muitos idosos, estes representam uma diminuição dos encargos com a saúde, que é na maioria das vezes bem-vinda.

2.8. Automedicação

A automedicação consiste no tratamento de sintomas e problemas menores, através do uso adequado e moderado de medicamentos isentos de prescrição médica. Este ato responsável permite ajudar, prevenir e tratar sintomas e distúrbios que não necessitam de consulta médica, reduzindo a crescente pressão sobre os sistemas de saúde, para o alívio de problemas menores, sobretudo quando os recursos humanos e financeiros forem limitados, aumentando assim a disponibilidade de cuidados de saúde das populações em especial para aqueles que moram em áreas rurais ou remotas, onde o acesso aos serviços médicos pode ser difícil. Na automedicação o utente responsabiliza-se pela sua saúde

O farmacêutico desempenha um papel muito importante no sentido de orientar o doente na utilização racional dos medicamentos e educação do utente. Para isso este deve questionar o doente com vista à identificação correta dos seus sintomas, indicando ou desaconselhando o uso de medicamentos não sujeitos a receita médica.

O farmacêutico é muitas vezes o único profissional de saúde a intervir junto do doente antes que ele assuma a responsabilidade da sua própria terapêutica, e como tal este deve assegurar-se que possui informação suficiente para avaliar o problema de saúde específico de cada utente (problema, sintomatologia, duração, medicamentos a utilizar e/ou utilizados), avaliando se os sintomas podem associar-se a uma patologia grave e se for esse o caso encaminhar para o médico. Caso o farmacêutico ache necessário recorrer ao uso de MNSRM, deve utilizar a sua experiência de modo a seleccionar o mais indicado em função da qualidade, eficácia e segurança, bem como as vantagens de formulações específicas, assegurando que o utente não tenha dúvidas sobre a ação do medicamento, forma como deve ser administrado (como, quando, quanto), duração do tratamento, possíveis efeitos adversos, contraindicações e interações. Também deve referir que se os sintomas persistirem durante um período de tempo este deve dirigir-se a um médico.

As situações passíveis de automedicação encontram-se aprovadas pelo *Despacho n.º 17690/2007, de 10 de Agosto*. [28] Durante o estágio foi possível constatar que as situações mais frequentes de automedicação foram:

- Febre
- Sintomatologia associada a estados gripais e constipações,
- Tosse e rouquidão,
- Diarreia e obstipação,
- Higiene oral.

Embora os MNSRM não sejam necessários a apresentação de receita médica, este tipo de medicamentos não são inócuos, tendo efeitos adversos, precauções e contraindicações. Por isso o farmacêutico deve ter sempre em atenção que automedicação pode:

- Atrasar ou impedir o diagnóstico correto de uma doença ou mascarar os seus sintomas;
- Interagir significativamente com outras terapias previamente instauradas;
- Desaconselhado e/ou requer cuidados especiais em grávidas, crianças e idosos.

2.9.Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde

2.9.1.Produtos Fitoterapêuticos e Nutraceuticos

Fitoterapêutico ou medicamento à base de plantas é *qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas*. [8] A grande vantagem da fitoterapia reside no facto de englobar produtos de origem natural, já bem conhecidos (anos de utilização) tendo normalmente uma menor incidência de efeitos adversos, no entanto não estão isentos destes, sendo por isso importante que o farmacêutico possua os conhecimentos

adequados relativamente à qualidade e à eficácia destes produtos, bem como, as suas contraindicações e potenciais efeitos adversos. Durante o estágio este tipo de produtos foi bastante requisitado.

Para além dos produtos fitoterapêuticos, os suplementos nutricionais também foram bastante solicitados com o objetivo de atenuar e prevenir os desequilíbrios causados pelo *stress*, fadiga, má alimentação ou outras agressões.

A variedade dos fitoterápicos e suplementos alimentares é imensa, sendo de destacar algumas gamas presentes na Farmácia Freitas: chás herbis, gama bioactivo, gama depuralina, gama centrum.

2.9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial e Infantis

Produtos dietéticos para alimentação especial correspondem às *necessidades nutricionais das pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontra perturbado, às pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos, e também são dirigidos aos lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde.* [29]

Na Farmácia Freitas, os suplementos mais requisitados foram os multivitamínicos, tais como o **Centrum®**, **Magnesium OK®** e **Cerebrum®**, bem como os suplementos hiperproteicos (**Fortimel®**) adequados a idosos ou a pessoas com distúrbios alimentares que não façam uma alimentação com o aporte calórico necessário. Antes da dispensa destes produtos, deve-se apelar aos utentes que mantenham um estilo de vida saudável.

Relativamente aos produtos dietéticos infantis, estes englobam essencialmente leites (adaptados e de transição) e papas (lácteas ou não lácteas), que podem ser para simples nutrição ou utilizados como alimentação em situações onde existam situações patológicas associadas, como intolerância à lactose. Na Farmácia Freitas os leites estão disponíveis nas marcas **Aptamil®**, **Nutrilon®**, **Nutribén®**, **S-26®**, **Enfalac®**, **Miltina®** e **Novalac®**.

2.9.3. Produtos de Cosmética, Dermofarmácia e Higiene

Os produtos cosméticos e de higiene corporal compreendem toda a *substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores.* [30]

O aconselhamento de um produto deste tipo deve ter em conta o estado fisiológico e histológico do tecido a tratar, sensibilidade demonstrada pelo utente a produtos anteriores utilizados, assim como a idade e situação socioeconómica.

Assim como os demais produtos existentes na farmácia, estes podem também estar associados a reações adversas, na sua maioria reações alérgicas a algum dos constituintes da fórmula. Na situação anterior, assim como em indicação do produto mais adequado e forma de usar corretamente, o farmacêutico tem um papel importante de aconselhamento e avaliação.

A Farmácia Freitas possui várias linhas de cosméticos, tais como **Vichy®**, **Uriage®**, **Galenic®**, **Avène®**, **Ducray®**, **Klorane®** e **La Roche Posay®**, é de notar que a procura destes produtos está intimamente relacionada com fatores sazonais, socioeconómicos, mas principalmente à publicidade. Por vezes estes produtos são prescritos por dermatologistas como adjuvantes da medicação. Também nesta categoria se encaixam os produtos de puericultura, tais como: **Avène®**, **Chicco®**, **Mustela®** e **Halibut®**.

Além dos produtos cosméticos já referidos, a Farmácia Freitas possui ainda produtos de higiene oral. Foram muitas vezes solicitados dentífricos para gengivas mais sensíveis (Clorohexidina), para branqueamento (Bicarbonato de Sódio) e para dentes sensíveis (Fluorinol), da marca **Elgydium®** e **Vitis®**. Os colutórios mais usados para higiene diária foram o **Tantum Protect®** e **Vitis®** ortodôntico e, para tratamento, o **Eludril®** (Clorohexidina e Clorobutanol) e o **Hextril®** (Hexetidina).

2.9.4. Dispositivos Médicos

É considerado dispositivo médico *todo e qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios e seja destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, de uma lesão ou de uma deficiência, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e controlo da concepção.*

[31] Estes são classificados consoante o grau de risco que apresentam:

- **Classe I, de baixo risco:** sacos coletores de urina, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas, fraldas, termómetros, medidores de tensão arterial, entre outros.
- **Classe IIa, de médio/baixo risco:** compressas de gaze, adesivos, lancetas e luvas cirúrgicas;
- **Classe IIb, de médio/alto risco:** canetas de insulina e preservativos masculinos;
- **Classe III, de alto risco:** pensos com medicamentos impregnados e dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios.

Alguns destes dispositivos médicos encontram-se à venda em outros locais sem ser farmácias, e como tal o conhecimento do produto por parte do farmacêutico é uma mais-valia no aconselhamento e esclarecimento do utente. Durante o estágio foram cedidos com mais frequência os pensos, ligaduras, compressas e preservativos.

2.9.5. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

O medicamento veterinário é toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. [32] A utilização destes produtos tem como principal objetivo a prevenção e tratamento das doenças nos animais de modo a assegurar o seu bem-estar assim como a proteção da Saúde Pública e preservação do ambiente.

No estágio os produtos maioritariamente solicitados destinavam-se a animais de companhia, principalmente os antiparasitários externos, como é o caso das ampolas (exemplo: **Frontline®**, **Advantix®** para cães e **Advantage®** para gatos) e das coleiras (exemplo: **Scalibor®** e **Bolfo®**), e os antiparasitários internos, como é o caso dos comprimidos **Drontal®** e da pasta de administração oral única **Strongid®**. No entanto, por se tratar de uma zona com características rurais, por vezes também eram procurados produtos para animais de criação. Um dos produtos muito requisitado durante o estágio foi a **Terramicina®** em spray, antibiótico de amplo espectro.

2.10. Outros Cuidados de Saúde e Serviços Prestados

Para além da cedência de medicamentos e produtos de saúde, a farmácia, enquanto espaço de saúde, possui serviços de determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

A determinação destes parâmetros, em que muitos deles são fatores de risco que contribuem para o aparecimento de patologias graves, permite fazer um acompanhamento da situação clínica dos utentes. Cabe ao farmacêutico alertar os utentes para os riscos que estes fatores representam e propor aos utentes medidas que contribuam para a sua normalização.

Na Farmácia Freitas estão ao dispor dos utentes as determinações dos seguintes parâmetros: índice de massa corporal, pressão arterial, glicémia capilar, colesterol total e triglicéridos.

2.10.1. Determinação do Índice de Massa Corporal (IMC)

A Farmácia Freitas possui uma balança, que além de medir o peso, permite medir a altura e através destes parâmetros calcula automaticamente o índice de massa corporal que é exibido, juntamente com os restantes parâmetros, no talão impresso pela balança.

O IMC é calculado através da divisão do peso (em quilogramas) pela altura ao quadrado (em metros). Trata-se de um método fácil, rápido e económico de avaliar o nível de gordura de cada pessoa, apesar de não ser o mais fiável. A obesidade é um fator de risco para inúmeras doenças como é o caso da hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e diabetes tipo 2, entre outras.

A classificação da OMS (Organização Mundial de Saúde) está dividida em 4 classes: peso insuficiente (IMC menor que 18.50 kg/m^2), peso recomendado (entre 18.50 e 24.99 kg/m^2), pré-obesidade (entre 25 e 29.99 kg/m^2) e obesidade (superior a 30 kg/m^2). [33]

O farmacêutico deve aconselhar os utentes a fazerem uma dieta alimentar equilibrada, a praticar exercício físico regularmente e a ter um modo de vida saudável, mesmo nos utentes com valores de IMC normal.

2.10.2. Medição da Pressão Arterial

A tensão arterial é a medida de pressão exercida pelo sangue contra a superfície interna das artérias, resultante da contração cardíaca. A pressão máxima atingida durante a expulsão do sangue é a pressão sistólica enquanto a mínima é a pressão diastólica.

Não existe uma combinação precisa de medidas para se dizer qual é a pressão normal, mas em termos gerais, diz-se que o valor de $120/80 \text{ mmHg}$ é o valor considerado ideal. Contudo, medidas até 140 mmHg para a pressão sistólica, e 90 mmHg para a diastólica, podem ser aceitas como normais. Os valores de pressão arterial apresentados podem ser influenciados por vários fatores como o estado emocional, idade, esforços, raça, entre outros. [34]

Na Farmácia Freitas a medição da tensão arterial é realizada com esfigmomanómetro digital e o valor apresentado é o resultado de duas medições consecutivas. Na medição da pressão arterial deve-se ter o cuidado de questionar previamente o utente, se fumou, praticou exercício físico ou tomou café/bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos. Além disso, antes de se iniciar o procedimento é fundamental garantir que a pessoa descansou pelo menos cinco minutos, e que a braçadeira está colocada adequadamente. Depois da medição é estabelecido um diálogo com o utente de forma a tentar contextualizar os resultados obtidos e a partir daí prestar o devido aconselhamento. Se o utente se encontrar a fazer terapêutica da hipertensão, aconselhar da importância de à cumprir.

O farmacêutico deve incentivar sempre os utentes a terem um modo de vida saudável sublinhando a importância de:

- Hábitos alimentares saudáveis (exemplo: frutos, vegetais e alimentos com baixo teor de gorduras saturadas, diminuição da ingestão de sal)
- Prática regular de exercício físico;
- Consumo moderado do álcool;
- Cessaçãõ do hábito de fumar;
- No caso dos indivíduos obesos é aconselhável uma redução de peso.

Durante o estágio a determinação deste parâmetro, talvez por ser gratuito, foi um dos mais solicitados pelos utentes. Existe uma preocupação por parte dos utentes em saber quais os seus valores de pressão arterial.

2.10.3.Determinação do Colesterol Capilar Total

A hipercolesterolemia é muito frequente, sendo causada principalmente por erros alimentares e falta de exercício físico, mas tem também uma forte componente hereditária. Constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, entre elas a aterosclerose, o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, que são frequentemente súbitos e inesperados. Representam uma das principais causas de morte em Portugal e são também uma importante causa de incapacidade.

Na Farmácia Freitas é efetuada a medicação dos valores de colesterol total e triglicéridos. São recomendados valores inferiores a:

- 200 mg/dL para o colesterol total;
- 150 mg/dL para os triglicéridos. [34]

O procedimento para a determinação de cada um dos parâmetros é o mesmo:

- Colocar as luvas;
- Desinfetar com álcool o dedo onde vai ser feita a picada;
- Ativar a lanceta a utilizar;
- Ligar o aparelho;
- Fazer a picada na ponta do dedo (massajar previamente);
- Colocar a gota de sangue na tira de teste e esperar o resultado.

Os utentes que têm valores elevados de colesterol total e triglicéridos são aconselhados a praticarem hábitos saudáveis (exemplo: alimentação, exercício físico, evitar tabaco) e aderirem à terapêutica (caso esteja instituída). São também indicados a consultar um médico.

2.10.4. Determinação da Glicemia Capilar

A glicemia capilar é a quantidade de glicose existente no sangue. Este valor depende dos alimentos ingeridos e de patologias existentes.

Os valores considerados normais são:

- Jejum: < 110 mg/dL de glicose;
- Pós-Prandial: < 140 mg/dL de glicose. [34]

A alteração dos valores está associada à diabetes. Assim como na tensão arterial e colesterol total, o controlo dos valores de glicose sanguíneo permite a redução das complicações associada à diabetes.

A medição é feita por punção digital, usando um aparelho de tiras de teste adequadas para o efeito, sendo o procedimento idêntico ao da determinação de colesterol total. Cabe ao Farmacêutico informar o utente acerca dos valores que obteve e explicar o significado dos mesmos de forma simples e clara. É importante sugerir ao utente:

- Hábitos saudáveis (alimentação, exercício físico, evitar tabaco)
- Adesão à terapêutica (caso esteja instituída)
- Autocontrolo da glicemia

No final da medição dos parâmetros anteriormente referidos é efetuado o registo no cartão do utente ou num cartão novo caso o utente não possua um. Este registo é muito útil para o utente, e também para o farmacêutico, permitindo um controlo da sua saúde e monitorização da terapêutica (caso instituída).

2.11. Preparação de Medicamentos

O farmacêutico é responsável pela preparação de manipulados o qual permite uma personalização terapêutica ajustada ao doente e possibilita a formulação de produtos que a indústria farmacêutica não disponibiliza no mercado.

A prescrição e preparação de manipulados são legisladas pelo *Decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de Abril*, segundo este o medicamento manipulado está definido como *qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico* [35] e segue as Boas Práticas indicadas na Portaria n.º 769/2004, de 1 de Junho [36]. São essencialmente três as razões que justificam o descondicionamento de especialidades farmacêuticas e a manipulação extemporânea individualizada: aplicação cutânea; adequação de uma dose destinada a uso pediátrico e utilização em grupos de doentes em que as condições de administração ou a farmacocinética se encontrarem alteradas.

O Decreto-lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro, afirma a obrigatoriedade de dispensa de Medicamentos Manipulados mediante a apresentação de uma receita eletrónica [16]. As receitas manuais que contenham Medicamentos Manipulados, apenas poderão ser comparticipadas, se apresentarem a menção de situação de exceção. Tanto a receita eletrónica, como a receita manual, devem conter as indicações, expressas pelo médico, da palavra “Manipulado” e da designação “f.s.a” (faça segundo a arte); devem conter, igualmente, apenas um manipulado.

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina obedece ao disposto na Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, sendo feito com base no valor dos honorários de preparação e no valor das matérias-primas e material de acondicionamento utilizados, de acordo com a expressão [36]:

$$\text{PVP} = (\text{valor dos honorários de preparação} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3 + \text{IVA}.$$

Segundo o Decreto-lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro, os medicamentos manipulados são comparticipados a 30% do seu preço, desde que constem da lista presente no Despacho n.º 18694/2010, 16 de Novembro. [16, 37]

Na Farmácia Freitas o laboratório é maioritariamente composto por superfícies lisas, de fácil limpeza, encontra-se corretamente iluminado e ventilado. É aqui que se procede à preparação, controlo, acondicionamento e rotulagem e, estão presentes a Farmacopeia e o Formulário Galénico atualizados. Todas as preparações efetuadas são registadas na folha de preparação e rotuladas com número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescriptor, prazos de validade (que deve ter em conta os prazos das matérias primas utilizadas), condições de conservação e cálculo do respetivo preço de venda ao público [36]. A folha de preparação deve, também, ter registado todo o controlo de qualidade efetuado, que deve satisfazer os requisitos estabelecidos pela respetiva monografia na Farmacopeia Portuguesa.

2.12. Contabilidade e Gestão

2.12.1. Princípios gerais da Legislação Laboral

As farmácias de oficina, segundo o Decreto-lei n.º 7/2011, de 10 de Janeiro [38] podem funcionar 24 horas por dia, sete dias por semana, em articulação com o regime de turnos. Relativamente ao período de funcionamento das farmácias de oficina, é disposto na Portaria n.º 31-A/201 de 11 de Janeiro [39] um período mínimo de 50 horas de funcionamento semanal. Estando este período de funcionamento diário das farmácias de oficina fixado em termos que garantam a abertura ao público nos períodos seguintes:

- De segunda a sexta-feira, das 10 às 13 horas e das 15 às 19 horas;
- Ao sábado, das 10 às 13 horas.

O proprietário da farmácia comunica os períodos de funcionamento, diário e semanal, da farmácia ao INFARMED.

2.12.2. Gestão de Receituário

No momento da dispensa da medicação sujeita a receita médica o documento de faturação é impresso no verso da receita e apresenta:

- Identificação da farmácia e respetivo Diretor Técnico;
- Data;
- Os medicamentos associados à venda, caso tenham comparticipação;
- A quantidade dispensada e os preços (PVP);
- A comparticipação;
- O preço a pagar pelo utente;
- O organismo participador;
- O número e a sequência de lote;
- A letra de série do mês;
- O número da receita e o código do operador.

As receitas têm de ser carimbadas, rubricadas e datadas pelo profissional que as dispensa e devem também ser assinadas pelo utente que comprova a dispensa dos medicamentos. Se o doente não souber assinar, o ponto 7 do artigo 14º da *Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio*, prevê que o farmacêutico pode assinar pelo utente. [11]

No final de cada mês o receituário, é enviado às respetivas entidades participadoras para que a farmácia receba a sua respetiva comparticipação. O *Sifarma 2000* atribui consoante o organismo um número de receita e de lote, quando esta é processada durante o atendimento. Após a conferência do receituário as receitas são separadas e organizadas por organismo em lotes de 30 receitas. Posteriormente são impressos os verbetes de identificação do lote. Este documento emitido por via informática consiste num resumo das 30 receitas desse lote, no qual consta:

- O nº de lote;
- A quantidade de receitas do lote;
- O nº de embalagens referentes a cada receita;
- O PVP;
- Os encargos dos utentes;
- O valor a pagar pela entidade, respeitante ao total das receitas.

Este verbete deve ser carimbado e anexado às receitas que formam aquele lote. No último dia de cada mês é emitida, após o fecho dos lotes e para cada organismo, um resumo

dos verbetes de lote. Na Farmácia Freitas a emissão de faturas e o encaminhamento dos respetivos documentos do final do mês relativos ao receituário é efetuado por um funcionário, técnico de farmácia, responsável por essa função. Posteriormente os organismos participadores reembolsam a ANF.

Uma outra ação a desenvolver, consiste no envio ao INFARMED dos registos relativos aos psicotrópicos e estupefacientes. No caso de registo de entradas este é enviado trimestralmente até 15 dias após o termo de cada trimestre, e em relação ao registo de saídas este é enviado mensalmente até dia 8 do mês seguinte, relativamente as benzodiazepinas a listagem das entradas e saídas é enviada anualmente. Estes registos são realizados informaticamente pelo Sifarma 2000, o que facilita este processo. devidamente confirmado, carimbado e assinado pelo Diretor Técnico. É necessário manter em arquivo, pelo período de 3 anos, os duplicados dos documentos enviados.

2.12.3.Documentos Contabilísticos e Princípios Fiscais

O farmacêutico deve possuir noções básicas do funcionamento da farmácia enquanto empresa, uma vez que diariamente contacta com uma série de documentos que deve saber interpretar e manusear. Durante o estágio foi possível lidar com alguns desses documentos, tais como: recibo, balancete, balanço, inventário, guia de remessa, fatura, nota de devolução e de crédito (anexo 1).

Relativamente aos princípios fiscais, atualmente existem dois tipos de impostos, ou seja, prestações a favor do Estado para a realização de fins públicos, no panorama fiscal português: o Imposto sobre o Rendimento (IRS e IRC) e o Imposto sobre a Despesa ou Consumo (IVA).

O Imposto sobre o Rendimento de Pessoas Singulares (IRS) é relativo ao ordenado dos funcionários e o Imposto sobre o Rendimento de Pessoas Coletivas (IRC) é calculado com base no rendimento gerado pela farmácia durante o ano. O Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) encontra-se dependente do valor das compras e vendas de cada mês e é pago todos os meses ou de três em três meses, ao longo do ano. [40]

2.13.Conclusão

Após 800 horas de estágio curricular em Farmácia Comunitária, este revelou-se um complemento importante ao percurso académico, não só porque permitiu aplicar e reforçar a formação técnico-científica, como também fomentou o desenvolvimento de novos conhecimentos. O contacto com o utente na prática diária estimulou o desenvolvimento de virtudes que devem ser reunidas no farmacêutico, tais como saber ouvir, saber compreender, saber esclarecer, saber agir, ser prestável e atencioso. Sem dúvida, que se trata de uma

mais-valia no que diz respeito à aquisição dos valores que definem a Farmácia Comunitária em Portugal.

Após 5 anos de formação, sendo a estágio a ligação entre a formação académica e a carreira profissional, este permitiu-me preparar para o desafio que representa uma carreira profissional. No entanto, o final da vida académica não constitui o fim da aprendizagem, pelo contrário, há ainda muito a aprender, sendo fundamental uma atualização contínua dos conhecimentos numa área que se encontra em constante evolução e atualização. Sendo que ser farmacêutico na plenitude das suas competências, exige a humildade de reconhecer que o conhecimento não tem fim, e que a formação é um desafio evolutivo para toda a vida.

Foi gratificante ter terminado a minha vida académica na Farmácia Freitas. O à vontade que toda a equipa me transmitiu desde o primeiro dia, permitiu eliminar qualquer nervosismo que sentia, fazendo-me sentir ao fim de poucos dias parte da equipa. Foi-me dada liberdade suficiente para aprender, e ao mesmo tempo a supervisão necessária para que não cometesse erros.

É um facto que o conhecimento teórico é extremamente importante, mas é a experiência que molda a capacidade de comunicação e compreensão de cada profissional. Desta maneira, este estágio foi o primeiro de um longo caminho a percorrer na minha vida profissional, servindo essencialmente para aperfeiçoar as técnicas através do contacto com profissionais experientes na área.

2.14. Bibliografia

1. INFARMED, G. J. e C. - Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
2. INFARMED, G. J. e C. - Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de Junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
3. INFARMED, G. J. e C. *Legislação Farmacêutica Compilada*. [acedido a 23 de Maio de 2013]; Disponível em: www.infarmed.pt.
4. Associação Nacional das Farmácias. [acedido a 2 de Junho de 2013]; Disponível em: www.anf.pt/
5. Saúde, M.- Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de Novembro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.dre.pt.
6. Santos, J. H., et al.. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*. 3ª Ed. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, Junho de 2009
7. República, A. d. - Lei n.º 26/2011, de 16 de Junho: Transferência de farmácias, *in Diário da República*
8. INFARMED, G. J. e C. - Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
9. República, A. d. - Decreto-Lei n.º 242/2002, de 5 de Novembro: Farmacovigilância, *in Diário da República*
10. Farmacovigilância - Gerais/notificação de RAM. [acedido a 20 de Junho de 2013]; disponível em www.infarmed.pt
11. INFARMED, G. J. e C. - Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
12. INFARMED, G. J. e C. - Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
13. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 13381/2012, de 12 de Outubro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
14. INFARMED, G. J. e C. - Lei n.º 11/2012, de 8 de Março. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
15. Saúde, M.- Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.dre.pt.
16. INFARMED, G. J. e C. - Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.

17. INFARMED, G. J. e C. - Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
18. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 4631/2013, de 22 de Março. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
19. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 13020/2011, de 9 de Junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
20. INFARMED, G. J. e C. - Lei n.º 6/2010, de 20 de Setembro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
21. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 11387- A/2003, de 7 de Maio. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
22. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 10280/08, de 8 de Abril. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
23. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 10279/08, de 8 de Abril. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
24. INFARMED, G. J. e C. - Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
25. INFARMED, G. J. e C. - Decreto Regulamentar n.º 28/2009, de 12 de Outubro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
26. INFARMED, G. J. e C. - Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
27. INFARMED, G. J. e C. - Portaria n.º 364/2010, de 23 de Junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
28. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
29. Saúde, M.- Decreto-Lei n.º 227/99, de 22 de Junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.dre.pt.
30. INFARMED, G. J. e C. - Decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
31. Saúde, M.- Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.dre.pt.
32. Pescas, M. A. D. R.- Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.dre.pt.
33. World Health Organization. *Body mass index*. [acedido a 21 de Junho de 2013]; Disponível em http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

34. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro C. *Pharmacotherapy Handbook*. 7th ed. Mc Graw Hill Medical;
35. INFARMED, G. J. e C. - Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
36. INFARMED, G. J. e C. - Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
37. INFARMED, G. J. e C. - Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
38. INFARMED, G. J. e C. - Decreto-Lei n.º 7/2011, de 10 de Janeiro. *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em www.infarmed.pt.
39. SAÚDE, M. - Portaria n.º 31-A/201 de 11 de Janeiro, in *Diário da República*, 2011.
40. AICEP Portugal Global - Sistema Fiscal Português. Julho de 2008. Disponível em http://www.aciso.pt/files/Sistema_Fiscal_Portugues.pdf

ANEXOS

Anexo I: Conceitos contabilísticos a considerar na gestão da farmácia comunitária

Recibo	<ul style="list-style-type: none">- Comprova um pagamento efetuado pela farmácia.
Balancete	<ul style="list-style-type: none">- Complemento ao balanço realizado todos os meses pelo contabilista;- Permite avaliar a situação económica da farmácia num dado momento.
Balanço	<ul style="list-style-type: none">- Constitui um inventário valorizado de todos os bens (equipamentos, existências) e direitos (dívidas dos utentes, créditos do SNS e de subsistemas de saúde) da farmácia, assim como de todas as suas obrigações (dívidas da empresa a terceiros);- Através do balanço pode apurar-se a situação financeira da farmácia, servindo o mesmo de suporte documental ao património da empresa;- O balanço deve ser feito no final de cada ano civil.
Inventário	<ul style="list-style-type: none">- Consiste na quantificação de todas as imobilizações físicas da farmácia. No final de cada ano civil procede-se informaticamente à listagem do inventário. Este discrimina todos os produtos existentes na farmácia, sendo depois remetido aos serviços de contabilidade.
Nota de crédito	<ul style="list-style-type: none">- É o documento que caracteriza a encomenda, quanto à qualidade, quantidade, preço e taxas de IVA, devendo ser conferida após a sua chegada à farmácia com a guia de remessa.
Nota de devolução	<ul style="list-style-type: none">- É o documento emitido aquando do processamento de uma devolução;- Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução.
Guia de remessa	<ul style="list-style-type: none">- É o documento que acompanha obrigatoriamente a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia;- Permite conferir a encomenda.
Fatura	<ul style="list-style-type: none">- É o documento que caracteriza a encomenda, quanto à qualidade, quantidade, preço e taxas de IVA, devendo ser conferida após a sua chegada à farmácia com a guia de remessa.