



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Doença maníaco-depressiva: uma patologia
psiquiátrica intrigante**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Pedro Miguel Lima Sobral Amante

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

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, janeiro de 2017

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Gilberto Alves, pela sua total disponibilidade e enorme contribuição na conceção desta dissertação.

Não poderia deixar de agradecer à Dra. Lucília Simões a possibilidade que me facultou ao permitir-me a realização do estágio em farmácia comunitária numa das mais antigas farmácias do conselho - Farmácia Confiança - bem como a toda a sua equipa que contribuiu, de forma proeminente, para a minha formação profissional e pessoal.

Uma palavra de agradecimento ao Dr. Roberto Banfi responsável por tutelar e supervisionar o estágio realizado no AOUC em Florença. Agradecer ainda a toda a equipa que integra os serviços farmacêuticos do hospital que contribuiu para que esta experiência, para além de pessoalmente inesquecível, tivesse sido tão proveitosa do ponto de vista científico-pedagógico.

Ao meu irmão por todo o apoio prestado e expressar o meu grande orgulho em o ter como modelo.

Ao meu pai que certamente se orgulharia do meu trabalho e empenho na realização desta dissertação.

À minha mãe cujo agradecimento ultrapassa a vertente académica. As palavras acabam por ser insuficientes para espelhar o quão grato me sinto. Aquilo que hoje sou, amplamente a ela o devo.

Aos meus amigos.

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Resumo

O culminar do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas e a consequente atribuição do grau de mestre está dependente da realização de um relatório final, o qual contempla geralmente diferentes vertentes. Assim, o presente trabalho surge com esse propósito e organizacionalmente encontra-se dividido em três capítulos distintos: o primeiro relativo ao estágio em farmácia comunitária realizado na Farmácia Confiança da cidade de Viseu; o segundo refere-se ao estágio hospitalar realizado ao abrigo do programa ERASMUS+; o terceiro e último capítulo é inteiramente dedicado à realização de uma revisão bibliográfica relativa à patologia de índole psiquiátrica - doença maniaco-depressiva.

O capítulo I pretende sumarizar as atividades realizadas no contexto da farmácia comunitária durante o meu estágio que decorreu entre 26 de janeiro e 8 de abril de 2016. A realização do referido estágio e a consequente conceção deste capítulo permitiu-me, inquestionavelmente, consolidar inúmeros conceitos previamente assimilados bem como a aquisição de outros, revelando-se uma oportunidade única e manifestamente benéfica uma vez que constituí, para a grande maioria dos estudantes, a última experiência pré-laboral. Assim sendo, nele me debrucei sobre as principais tarefas no que concerne ao exercício da profissão enquanto farmacêutico comunitário, alicerçando a informação, sempre que possível, em aspetos técnicos e legais que no fundo constituem os fundamentos teóricos em que o desempenho da profissão assenta.

A conceção do capítulo II baseia-se na realização de um estágio em contexto hospitalar que teve lugar na *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi* situado na célebre cidade de Florença e que decorreu de 1 de maio a 31 de julho de 2016. A vivência foi de tal forma profícua que acabou por marcar tanto a minha vida académica como a pessoal. Pretendo, com este capítulo, relatar de forma sucinta a minha experiência além-fronteiras, explorando a dinâmica de trabalho dos serviços farmacêuticos e, sempre que possível, traçar paralelos e contrastes que me permitam retirar ilações e conclusões relativas ao *modus operandi* dos serviços farmacêuticos portugueses e italianos.

Nas últimas décadas assistimos a um incremento exponencial do conhecimento tecnológico e científico, o que determinou avanços em inúmeras áreas, principalmente na saúde. No entanto, e ao contrário daquilo que eventualmente se poderia pensar, a incidência de doenças do foro psiquiátrico tem aumentado, nomeadamente a doença maniaco-depressiva. Neste âmbito, as questões ultrapassam cabalmente as respostas e não obstante os imensos esforços realizados no sentido de desmistificar as bases conceptuais da doença, esta permanece uma desafiante e complexa incógnita. Nesse sentido, reservei este capítulo III para pessoalmente me inteirar e produzir aquilo que julgo ser uma revisão bibliográfica de carácter útil e atualizado, abordando esta patologia numa perspetiva lata.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; Doença maniaco-depressiva.

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Abstract

The successful conclusion of the integrated masters degree in pharmaceutical sciences and the subsequent award of the title of Master is pending the presentation of a final essay. The present essay has been crafted with this purpose in mind and is divided in three different chapters: the first one relates to the internship in a community pharmacy that took place at 'Farmácia Confiança' in Viseu; the second one is regarding the hospital internship that took place in Italy during the ERASMUS+ program and the third, and final one, is dedicated to a literature review of the psychiatric illness - maniac-depressive disorder.

The goal of the first chapter is to summarise and describe the activities that took place in my community internship from the 26th of January to the 8th of April of 2016. The knowledge gained throughout this period and the opportunity to analyse it for this essay has undoubtedly allowed me to consolidate a multiplicity of concepts and also to obtain some additional ones, which proved to be a unique and invaluable work experience especially from a student point of view. In this chapter I aim to reflect on the main professional tasks of the community pharmacist, namely from a legal and technical point of view, which in my opinion are the milestones and the theoretical principles of the professional activity.

The second chapter regards the hospital internship that took place in the worldly renowned city of Florence at Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi from the 1st of May to the 31st of July of 2016. This experience proved to be extremely rewarding both from an academic and a personal point of view. The goal of this chapter is to generically describe my experience abroad, by exploring the work dynamics of the Italian pharmaceutical services, and whenever possible, comparing their *modus operandi* with the Portuguese ones in hope to draw conclusions or find similarities.

The last decades have seen an exponential growth in scientific and technological research which has consequently led to numerous breakthroughs, namely in the health sciences. Nevertheless, and despite this, the incidence of mental health illnesses, namely of the manic-depressive disorder, seems to be gradually increasing. Furthermore, it seems that there are still more questions than answers despite the avid research in the area, and the conceptual foundations of the disease remain unclear. And this is the challenge that I have faced on the third chapter where the goal is to present an updated and useful literature review of this pathology in a wide sense.

Keywords

Community Pharmacy; Hospital Pharmacy; Maniac-depressive disorder.

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Organização da Farmácia	2
2.1 Localização geográfica e horário de funcionamento	2
2.2 Espaço Físico	2
2.2.1 Espaço Exterior	2
2.2.2 Espaço Interior	3
2.2.2.1 Zona destinada ao atendimento ao público.....	3
2.2.2.2 Zona de armazenamento	4
2.2.2.3 Zona de receção de encomendas	5
2.2.2.4 Gabinete de atendimento personalizado.....	5
2.2.2.5 Laboratório	5
2.3 Recursos Humanos	6
2.4 Sistema Informático	7
3. Informação e Documentação Científica	7
4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde	8
4.1 Definições	8
4.1.1. Medicamento	8
4.1.2. Medicamento Genérico	8
4.1.3. Psicotrópicos e Estupefacientes	8
4.1.4. Manipulados	8
4.1.5. Medicamentos homeopáticos.....	9
4.1.6. Medicamentos à base de plantas	9
4.2 Sistemas de Classificação de Medicamentos	9
5. Aprovisionamento e Armazenamento	9
5.1. Encomendas	9
5.1.1. Gestão de Stocks	9
5.1.2 Seleção dos fornecedores e critérios de aquisição	10
5.1.3 Requisição de encomendas	10
5.1.4 Receção e Conferência de encomendas	11
5.2 Armazenamento.....	12

5.3 Margens legais de comercialização na marcação de preços	12
5.4. Prazos de validade	13
5.5. Devoluções.....	13
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	14
6.1 Considerações éticas e deontológicas	14
6.2 Farmacovigilância	14
6.3 ValorMed	15
7. Dispensa de MSRM	15
7.1 Verificação da Validade e Autenticidade da prescrição	15
7.2 Interpretação, Avaliação e Dispensa da medicação	16
7.3 Vendas Suspensas.....	17
7.4 Conferência do Receituário.....	17
7.5 Regimes de Comparticipação.....	18
7.6 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial	19
7.7 Dispensa de Medicamentos Genéricos	19
8. Automedicação e Indicação Farmacêutica.....	20
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	20
9.1 Produtos cosméticos e higiene corporal.....	20
9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial	21
9.3 Produtos dietéticos infantis	21
9.4 Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (nutracêuticos)	22
9.5 Medicamentos de Uso Veterinário	22
9.6 Dispositivos Médicos.....	23
9.7 Produtos Homeopáticos	23
10. Outros cuidados de saúde prestados	23
10.1 Medição de parâmetros fisiológicos.....	23
10.2 Medição de Parâmetros Bioquímicos.....	25
10.3 Outros Serviços	25
11 Preparação de Medicamentos.....	25
11.1 Preparação de Manipulados	25
11.2 Preparação extemporânea de especialidades farmacêuticas	27
12 Contabilidade e Gestão	27
12.1 Gestão de receituário	27
12.2 Documentos contabilísticos e Incidência fiscal	28
13. Formações.....	28
14. Conclusão.....	29
15. Bibliografia.....	30
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....	31
1. Introdução	31
2. Enquadramento Legislativo dos Serviços Farmacêuticos Italianos.....	32

3. Caraterização do AOUC.....	32
3.1 Localização geográfica, espaço físico e horário de trabalho dos SF	32
3.2 Recursos Humanos	33
4. Organização e Gestão dos SF	34
4.1 Aprovisionamento.....	34
4.2 Prontuario Terapeutico Ospedaliero e Prontuario Terapeutico de Area Vasta	35
4.3 Sistema e Critérios de aquisição	36
4.4 Receção e Conferência dos produtos adquiridos	37
4.5 Armazenamento.....	37
5. Distribuição	38
5.1 Distribuição clássica-reparto	38
5.2 Distribuição a doentes em regime ambulatorio - Farmacia di continuità	38
5.3 Magazino - Doentes com problemas do foro hematológico.....	40
5.4 Medicamentos sujeitos a controlo especial - Psicotrópicos e Estupefacientes	40
5.5 Unità Farmacia Antiblastici (UFA) - fármacos citotóxicos e monoclonais	41
6. Produção	41
6.1 Preparação da Nutrição Parentérica	41
6.2 Reconstituição de citotóxicos e anticorpos monoclonais	43
6.3 Laboratório Galénico.....	46
6.3.1 Preparações Estéreis.....	46
6.3.2 Preparações Não Estéreis	46
6.4 Preparação da formulação <i>BEDROCAN</i> - Cannabis Flos 19%.....	47
7. Dispositivos médicos	48
8. Farmacovigilância	48
8.1 Medicamentos	49
8.2 Dispositivos médicos	50
8.3 Fitoterápicos.....	50
9. Participação do farmacêutico no ensaio clínico	50
10. Palestras e apresentações.....	51
11. Comissões técnicas	52
12. Conclusão.....	53
13. Bibliografia	53
Capitulo III - Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.....	55
1. Introdução	55
2. Psiquiatria, uma especialidade médica com escassos marcadores biológicos	56
2.1 Contextualização e evolução histórica.....	56
3. Doença maniaco-depressiva/bipolaridade	58
3.1 Contextualização	58
3.2 Caracterização	60

3.3 Fatores precipitantes - Triggers	61
3.4 Diagnóstico	64
3.5 Prognóstico	65
3.6 Fatores Genéticos	66
3.6.1 GWAS	68
3.6.2 Variações genéticas raras	70
3.6.3 <i>Copy-Number Variation</i>	71
3.7 Gestão da doença.....	72
3.7.1 Tratamento farmacológico	72
3.7.2 Farmacogenética: responsividade aos estabilizadores de humor	75
3.7.3 Tratamento não farmacológico	77
3.8 Importância do envolvimento do farmacêutico	83
4. Conclusão	86
5. Bibliografia	88
Anexos.....	99
I - Comparação dos Disability Adjust Life Years na doença bipolar consoante a idade e género.	99
II - Diagnóstico do transtorno bipolar tipo I e II [64].	100
III - Gestão Farmacológica do transtorno bipolar tipo I e tipo II [104].	101
IV - Diagrama de Manhattan.	102
V - Manhattan Plot.	103
VI - GWAS realizados com doentes bipolares e controlos e genes significantes potencialmente envolvidos na génese da doença.	104
VII - GWAS realizados no âmbito da farmacogenética e identificação de genes potencialmente envolvidos na variabilidade de resposta ao lítio.	105

Lista de Figuras

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Figura 1. Aproveitamento dos SF do AOUC.

Capítulo III - Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante

Figura 1. Alterações humorais experienciadas no transtorno bipolar.

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Lista de Tabelas

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Tabela 1. Recursos Humanos da FC.

Tabela 2. Valores de referência da PA.

Tabela 3. Valores de referência do colesterol total e triglicéridos.

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Lista de Acrónimos

AD	Antidepressivos
AIFA	<i>L'Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AOUC	Azienda Ospedaliero - Universitaria Careggi
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AT	Autoridade Tributária e Aduaneira
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BAP	<i>British Association for Psychopharmacology</i>
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
CBGT	<i>Cognitive Behavioural Group Therapy</i>
CBT	<i>Cognitive-Behavioural Therapy</i>
CEDIME	Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos
CEFAR	Centro de Estudos e Avaliação em Saúde
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
CNV	<i>Copy-Number Variation</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DDT	<i>Documento di trasporto</i>
DGAE	Direção Geral das Atividades Económicas
DGS	Direção Geral da Saúde
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EAP	<i>Extended Access Program</i>
ECT	Electroconvulsivoterapia
EDP	Energias de Portugal
ESTAR-MAV	<i>Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale - Magazzino Area Vasta</i>
EUA	Estados Unidos da América
FC	Farmácia Confiança
FEFO	<i>First expired First out</i>
FFT	<i>Family Focused Therapy</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FIFO	<i>First in First out</i>
FIP	<i>International Pharmaceutical Federation</i>
FP	Farmacopeia Portuguesa
FSA	Faça Segundo a Arte
GWAS	<i>Genome-Wide Association Study</i>

HGP	<i>Human Genome Project</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
IPSRT	<i>Interpersonal Social Rhythm Therapy</i>
IRS	Imposto sobre o Rendimento de Pessoas Singulares
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MG	Medicamentos Genéricos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOT	Norma Orientação Terapêutica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PE	<i>PsychoEducation</i>
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PTAV	<i>Prontuario Terapeutico de Area Vasta</i>
PTO	<i>Prontuario Terapeutico Ospedaliero</i>
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Receita Especial
RH	Recursos Humanos
RNM	Resultados Negativos associados à Medicação
SAMS	Serviço de Assistência Médico Social
SF	Serviços Farmacêuticos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SSC	<i>Specialist Supportive Care</i>
SSN	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>
START	<i>Screening Tool to Alert to Right Treatment</i>
STOPP	<i>Screening Tool for Older Person's Prescriptions</i>
TPN	<i>Nutrizione Parenterale</i>
UFA	<i>Unità di Farmaci Antiblastici</i>
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância
WTCCC	<i>The Wellcome Trust Case Control Consortium</i>

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) permite ao farmacêutico enveredar por uma panóplia de saídas profissionais as quais, entre outras, passam maioritariamente pela carreira de farmacêutico hospitalar, pelo trabalho em contexto de indústria farmacêutica, pelo âmbito das análises clínicas e finalmente pela farmácia comunitária. O MICF encontra-se dividido em cinco anos sendo que os primeiros quatro anos e meio são maioritariamente teóricos culminando com a realização de um estágio o qual pode ser apenas em farmácia comunitária ou em farmácia comunitária e farmácia hospitalar. A necessidade imperativa da realização do estágio em farmácia comunitária vem corroborar a importância desta área profissional, não sendo por acaso que esta área alberga maior número de farmacêuticos e consequentemente seja a face mais visível da profissão aliada ainda ao facto de estar em constante contacto com a população.

Assim sendo, faz todo o sentido que após a aprendizagem dos vários conceitos teóricos, esta culmine com a realização de um estágio que sirva maioritariamente para a aplicação desses mesmos conceitos, em contexto laboral e que permite não apenas a sedimentação e consolidação desses conhecimentos, como também a aquisição de outros, apenas passíveis de serem adquiridos durante o exercício da profissão.

O estágio em farmácia comunitária tem como objetivos fornecer ao estudante a perspetiva *in loco* do seu papel enquanto farmacêutico, bem como perceber o real funcionamento de uma farmácia, aperceber-se da forma como as diferentes entidades externas à farmácia se relacionam e, finalmente, interpretar e adequar o comportamento em relação ao utente. É ainda de referir que este estágio possibilitou-me constatar na prática a mudança do paradigma “medicamento” para o paradigma “doente”, isto é, o farmacêutico não se restringe a um papel meramente dispensador de medicamentos, tendo como principal foco e pedra basilar o doente.

A realização do estágio que decorreu entre os dias 26 de janeiro e 8 de abril de 2016, teve lugar na Farmácia Confiança (FC), na cidade de Viseu, sob alçada tutorial da diretora técnica Dra. Lucília Simões à qual devo muitos dos conhecimentos técnicos, científicos, deontológicos e pessoais que adquiri, bem como a toda a equipa que me fez sentir como sendo seu membro integrante, criando-se assim um ambiente de trabalho que penso ter sido essencial para que toda esta aprendizagem fosse possível.

2. Organização da Farmácia

2.1 Localização geográfica e horário de funcionamento

A FC encontra-se em funcionamento desde o longínquo ano de 1926 na rua Formosa, na cidade de Viseu, sendo uma das farmácias mais antigas de todo o concelho. Poder-se-á afirmar que a farmácia detém uma localização privilegiada na medida em que se encontra bastante próxima da Câmara Municipal de Viseu bem como do Rossio, principal praça da cidade. O facto de estar localizada num local histórico, o qual alberga também inúmeros espaços comerciais e outros serviços, nomeadamente locais prestadores de cuidados de saúde, aliado ainda ao facto de gozar de uma boa rede de transportes públicos faz com que a farmácia possua uma elevada afluência de utentes de todas as faixas etárias e estratos sociais o que enriqueceu amplamente a minha experiência. É de salientar que a maior fatia de utentes é composta por clientes habituais, de longa data e de idades avançadas. Refira-se que apesar da sua privilegiada localização, existem também algumas desvantagens, nomeadamente o facto de, num raio de dois quilómetros, existirem mais quatro farmácias, encontrando-se a mais próxima a uns escassos 300 metros. A dificuldade de estacionamento é também um aspeto negativo a considerar, uma vez que esta dificulta o acesso aos utentes que se queiram deslocar à farmácia em veículo próprio.

A farmácia encontra-se aberta seis dias por semana, praticando um horário laboral das 08h:00 às 20h00 de segunda a sexta-feira e das 08h:00 às 19h:00 ao sábado. Visto pertencer ao plano de atendimento permanente do município de Viseu, responsabiliza-se por estar aberta duas vezes por mês das 08h:00 às 08h:00 do dia seguinte.

2.2 Espaço Físico

2.2.1 Espaço Exterior

Externamente, a farmácia é facilmente identificável devido à presença de uma cruz verde, bem como a existência de um letreiro alusivo ao nome da mesma “Farmácia Confiança”. Poder-se-á constatar a consonância com as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) que alegam a necessidade de um aspeto físico exterior “(...) característico e profissional, facilmente visível e identificável” [1].

A FC apresenta uma fachada constituída por duas montras de vidro separadas pela porta de entrada igualmente de vidro. A organização das referidas montras varia não só consoante a época do ano, mais concretamente consoante a sazonalidade, mas também com as campanhas promocionais em vigor. Nelas são expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de dermocosmética e suplementos alimentares.

Próximo da porta de entrada, existe uma campainha e um pequeno postigo que são utilizados durante o atendimento noturno sempre que a farmácia se encontra de serviço, garantindo assim total segurança aos seus trabalhadores. Está ainda divulgada e visível de acordo com o

especificado no decreto-lei (DL) nº 307/2007, a identificação da farmácia e da diretora técnica, o horário de funcionamento bem como as farmácias de serviço do município [2].

Finalmente, é de referir um outro acesso, nas traseiras do edifício o qual é utilizado por funcionários da farmácia e que serve também para a receção de encomendas.

2.2.2 Espaço Interior

As instalações da FC estão de acordo com o disposto no artigo 29º do DL nº 176/2006 de 30 de agosto, possuindo por consequência uma área considerável, constituída por quatro pisos os quais garantem total acessibilidade, privacidade e comodidade não só aos utentes como também aos colaboradores [3]. O rés-do-chão é a zona de maior importância na medida em que alberga a zona de atendimento ao público, a zona de receção de encomendas, o gabinete de atendimento personalizado e é ainda o local onde se armazena a maior parte dos medicamentos. A FC possui uma outra divisão, uma perfumaria - “Prima Donna” - que embora logisticamente externa à farmácia está fisicamente ligada a ela. O primeiro piso é composto por um gabinete de estética, instalações sanitárias, um gabinete privado pertencente à diretora técnica e ainda uma pequena área reservada ao armazenamento de produtos ortopédicos. O segundo andar alberga uma sala de reuniões, um consultório destinado a procedimentos do foro da optometria, uma cozinha e copa onde os trabalhadores podem tomar a sua refeição, um gabinete de contabilidade e ainda um laboratório devidamente equipado e adequado à manipulação de medicamentos. O piso -1 funciona maioritariamente como armazém secundário, no qual se colocam todos os produtos cosméticos e de higiene corporal, dispositivos médicos e medicamentos que, por razões logísticas, não tenham lugar na zona de armazenamento preferencial.

2.2.2.1 Zona destinada ao atendimento ao público

A zona destinada ao atendimento ao público é, tal como o próprio nome indica, o local onde se procede ao atendimento generalizado e personalizado dos utentes. Desde já destacar o balcão que acolhe cinco postos de trabalho, cada um munido de ferramentas essenciais (computador, devidamente equipado com o *software* Sifarma2000, uma caixa registradora, um dispositivo de leitura ótica, uma impressora específica de receituário bem como outros utensílios) para prestar um eficaz atendimento. É de salientar que estamos a falar de um espaço bastante funcional, devidamente organizado, dotado ainda de boa luminosidade. Por de trás do balcão encontram-se lineares onde se expõe, de forma ordenada, uma panóplia de produtos, regra geral MNSRM, produtos sazonais, medicamentos homeopáticos, leites de uso infantil, fitoterápicos, suplementos alimentares, produtos de higiene oral entre outros. A FC detém ainda uma secção de produtos veterinários “Espaço Animal” bem como uma secção destinada à puericultura. Próximo do primeiro balcão no extremo esquerdo encontra-se situada uma mesa com um aparelho de medição da pressão arterial e respetivos boletins destinados ao registo dos valores para que os utentes possam posteriormente mostrar ao seu médico de família. No extremo oposto está uma balança automática a qual, perante

pagamento, fornece dados relativos ao peso, altura e índice de massa corporal (IMC), estando ainda espalhados por toda a farmácia gôndolas e lineares com produtos pertencentes a diversas categorias. Regra geral a farmácia funciona com um sistema de senhas, em que o utente retira uma senha com um número, o qual é ilustrado por um mostrador atrás do balcão e espera que alguém o chame. Assim, e com intuito de promover a total comodidade durante o tempo de espera, a farmácia possui bancos para que os utentes possam repousar calmamente, sendo ainda de destacar uma área de entretenimento dirigida a crianças a qual está repleta de conteúdo lúdico próprio para esta faixa etária.

No rés-do-chão, ainda na zona destinada ao atendimento, encontra-se uma secção de ótica destinada não apenas à venda de óculos e armações, como também à reparação das mesmas. Existe ainda uma secção de dermocosmética na qual se encontra sempre um funcionário pronto a aconselhar e dispensar este género de produtos procurados sobretudo por utentes do sexo feminino.

Ao longo deste estágio tive oportunidade de assistir e inclusive ajudar a reorganizar os produtos pertencentes aos lineares, seguindo sempre uma lógica de *merchandising* bem definida, baseada e assente na movimentação expectável dos utentes na farmácia e tendo sempre em conta os locais mais apelativos ao olhar do utente.

2.2.2.2 Zona de armazenamento

Adjacente à zona de atendimento ao público e à zona de receção de encomendas encontra-se a área de armazenamento primário. Este espaço foi estruturado de modo a garantir um fácil e célere acesso aos produtos, salvaguardando sempre a sua correta conservação. As gavetas, deslizantes, são responsáveis por armazenar dispositivos médicos de pequena dimensão, produtos pertencentes ao protocolo da diabetes, testes de diagnóstico, pomadas e cremes, granulados, supositórios, injetáveis, gotas, colírios, colutórios, produtos externos, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM, obedecendo, todos, a uma ordem alfabética. Relativamente a estes últimos, a organização é feita seguindo uma sequência alfabética com base no nome comercial, estando arrumados primeiro os MSRM e MNSRM e logo a seguir os medicamentos genéricos (MG), respeitando estes igualmente uma ordem alfabética, mas, desta vez, com base na denominação comum internacional (DCI).

Relativamente aos produtos termolábeis tais como insulinas, vacinas e alguns colírios encontram-se devidamente armazenados num frigorífico com temperatura que oscila entre os 2°C e 8°C. Dentro do frigorífico existe um termohigrómetro que é responsável por registar a temperatura e humidade ao longo dos dias de modo a que, no final de cada mês, seja elaborado e exposto um gráfico relativo às amplitudes térmicas e variações de humidade registadas, por forma a garantir a manutenção da temperatura e humidade dentro dos referidos intervalos e garantindo, com maior certeza e segurança, a conservação destes produtos.

Em frente às gavetas deslizantes, existem ainda prateleiras onde são arrumadas ampolas bebíveis e xaropes, obedecendo a uma ordem alfabética com base no nome comercial. No segundo andar são guardados, num armário devidamente trancado, medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

Finalmente, a FC possui no piso -1 uma segunda área de armazenamento onde são guardados produtos excedentes, organizados por ordem alfabética, em prateleiras e por grupos: MSRM, MG, MNSRM.

Refira-se, ainda, que os produtos em stock com prazo de validade seguem estritamente a regra “*First Expired, First Out*” (FEFO), possibilitando escoar primeiramente os produtos com menor prazo de validade. Relativamente aos produtos sem prazo de validade, estes obedecem o princípio “*First In, First Out*” (FIFO).

2.2.2.3 Zona de receção de encomendas

A zona de receção de encomendas localiza-se na parte de trás do edifício, possui um acesso externo próprio e apesar de ser uma área contígua à farmácia encontra-se separada da mesma por uma barreira metálica a qual é içada aquando da abertura da farmácia e fechada antes do final do dia por razões de segurança. Existe ainda um pequeno elevador cujo objetivo é levar a encomenda do rés-do-chão para o piso -1 e, posteriormente, encontra-se um espaço com todas as ferramentas necessárias à introdução de uma encomenda, nomeadamente um computador, um sensor de leitura ótica e uma impressora de código de barras. Neste mesmo local são ainda devidamente arrumados e organizados os documentos relativos à gestão de encomendas como, faturas, notas de crédito, guias de remessa e de transporte e notas de devolução.

2.2.2.4 Gabinete de atendimento personalizado

O gabinete do utente, também conhecido como o gabinete de atendimento personalizado, constitui um espaço totalmente independente da zona de atendimento e serve maioritariamente para prestar serviços farmacêuticos. É neste espaço que se realiza a medição dos mais diversos parâmetros bioquímicos, com o auxílio de uma máquina que utiliza como analito o sangue do utente e, em questão de minutos, expõe esses valores; é um local reservado ainda à administração de vacinas, de injetáveis e à prestação de primeiros socorros. Como o próprio nome indica, é um espaço reservado ao atendimento personalizado e, como tal, um local calmo e propício ao diálogo, com duas cadeiras e uma mesa onde o utente pode expor toda e qualquer dúvida salvaguardando-se sempre a sua privacidade.

2.2.2.5 Laboratório

Apesar de ser uma área legislativamente obrigatória em todas as farmácias, tem-se assistido a uma utilização cada vez menor desta, devido à origem maioritariamente industrial de todo o tipo de produtos farmacêuticos. No entanto, a manipulação mantém-se como uma atividade bastante presente na FC com intuito de satisfazer, não apenas os pedidos dos utentes, mas

também solicitações feitas por outras farmácias da cidade. Este local é utilizado ainda para a preparação de preparações extemporâneas como é o caso de alguns antibióticos.

O laboratório possui uma banca de trabalho lisa e facilmente lavável, estando ainda presente todo o material necessário à manipulação, bem como um número significativo de matérias-primas embora, no passado, este número fosse incontornavelmente bastante mais elevado. Em relação às matérias-primas, estas encontram-se devidamente rotuladas e organizadas de acordo com o estado físico, sólido ou líquido, e seguindo uma ordem alfabética [4].

2.3 Recursos Humanos

Em toda e qualquer organização as pessoas, isto é, os colaboradores apresentam-se como o principal recurso. Em contexto de farmácia comunitária tal não é exceção, devendo possuir-se uma equipa dotada de uma enorme dinâmica, pró-atividade, flexibilidade, capacidade de resolver problemas e tantas outras qualidades capazes de providenciar e primar o serviço pela qualidade e excelência que os diferentes utentes exigem. Felizmente, ainda que na minha humilde opinião, a FC poder-se-á gabar do seu *staff* o qual é suficiente para suprir todas as tarefas inerentes ao normal funcionamento de uma farmácia comunitária. A equipa escolhida pela Dra. Lucília tem as suas tarefas e responsabilidades escrupulosamente distribuídas, pautando o seu comportamento e atendimento por um profissionalismo exemplar e uma incessante vontade de satisfazer o utente nunca negligenciando o estatuto empresarial da FC e a necessidade de obtenção de lucros.

Segue uma tabela ilustrativa dos recursos humanos:

Tabela 1: Recursos Humanos da Farmácia Confiança.

Dra. Lucília Simões	Diretora técnica e proprietária
Dra. Carolina Martins	Farmacêutica
Sr. João Ferreira	Técnico de Farmácia
Sr. ^a Susana Ferreira	Técnica de Farmácia
Sr. Manuel Alegria	Técnico Auxiliar de Farmácia
Sr. José Campos	Técnico Auxiliar de Farmácia
Sr. ^a Sandra Pereira	Ajudante de Dermocosmética
Dra. Nanja Kroon	Economista e contabilista
Sr. ^a Sandra Santos	Administrativa

A Dra. Lucília Simões desempenha, de forma meticulosa, todos os deveres do diretor técnico contemplados no artigo 21º pertencente ao capítulo IV do DL nº 176/2006 de 30 de agosto [3].

2.4 Sistema Informático

Atualmente vivemos na era digital e somos constantemente bombardeados com informação. As farmácias comunitárias não são exceção na medida em que lidam com um leque enorme de diferentes clientes, sejam utentes, sejam parceiros empresariais e com uma diversidade enorme de medicamentos e de efeitos secundários que estes induzem, bem como outros dados e documentos os quais necessitam de estar devidamente organizados e prontos a ser consultados. Assim sendo, torna-se imperativa a existência de um *software* capaz de centralizar todas as tarefas inerentes à prática da profissão de farmacêutico comunitário. A FC, à imagem da maioria das farmácias, recorre ao *software* Sifarma2000. Este sistema é responsável por fornecer ferramentas necessárias à elaboração e receção de encomendas, à gestão de stocks, à listagem de psicotrópicos e estupefacientes e ao controlo dos prazos de validade entre muitos outros. No fundo, o aparecimento deste *software* veio agilizar tanto tarefas administrativas como o atendimento ao público, sendo que hoje assume um papel fulcral e essencial no exercício da profissão de farmacêutico comunitário. Adicionalmente é de realçar o facto de cada trabalhador possuir um login próprio o que *per si* garante a total rastreabilidade da panóplia de ações desempenhadas na FC. No final de cada dia, é feita, com intuito de evitar possíveis perdas de informação mediante falha informática, uma cópia de segurança do sistema. Terminei o estágio com a noção de que consigo trabalhar com praticamente todas as funcionalidades do *software* não só porque já tinha tido um *workshop* sobre a sua utilização, mas também devido ao constante esclarecimento de dúvidas por parte dos meus colegas, e ainda ao facto de ser um programa bastante simples o que torna a sua utilização praticamente intuitiva.

3. Informação e Documentação Científica

A FC possui, no 1º andar, uma estante que para além de contar com os documentos de carácter obrigatório os quais estão presentes no artigo 37.º do DL n.º 307/2007, prontuário terapêutico e farmacopeia portuguesa (FP), conta ainda com: o manual de boas práticas em farmácia comunitária, o código deontológico dos farmacêuticos e o formulário galénico português (FGP). Convém salientar ainda a presença de material informativo relativo a temas mais específicos como pressão arterial, risco cardiovascular, entre outros. A presença de uma biblioteca diversificada e facilmente consultável assume um papel essencial no esclarecimento e resposta a dúvidas ou situações que possam surgir. No entanto, não poderia deixar de referir a importância do *software* Sifarma2000 na resolução das situações supracitadas na medida em que tem integrada e esquematizada muita informação útil [2].

Finalmente, é de sublinhar o papel dos centros de informação e documentação, nomeadamente: o centro de informação do medicamento e dos produtos de saúde (CIMI), o centro de documentação e informação sobre medicamentos (CEDIME) e ainda o centro de estudos e avaliação em saúde (CEFAR), diariamente disponíveis e recetivos ao esclarecimento de dúvidas.

4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

4.1 Definições

4.1.1. Medicamento

Poder-se-á definir medicamento como toda a substância ou conjunto de substâncias dotadas de propriedades preventivas ou curativas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas, capaz de ser utilizada ou administrada com vista ao estabelecimento de um diagnóstico médico ou capaz de exercer uma função farmacológica, imunológica ou metabólica com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções do foro fisiológico [3].

4.1.2. Medicamento Genérico

Poder-se-á definir MG como aquele que possui a mesma composição qualitativa e quantitativa de substância ativa, na mesma forma farmacêutica e que demonstre, por meio de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência com o medicamento de referência (que significa e passo a citar: “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”) [3].

4.1.3. Psicotrópicos e Estupefacientes

As substâncias psicotrópicas e estupefacientes atuam diretamente no sistema nervoso central e caracterizam-se por serem capazes de induzir alterações psíquicas e/ou comportamentais, bem como causar dependência física e/ou psíquica. Tal como havia referido anteriormente, estas substâncias encontram-se, por razões óbvias, estritamente regulamentadas pelo DL n.º 15/93, de 22 de janeiro, o qual viria a ser retificado pela portaria n.º 154/2013, de 17 de abril. Consideram-se, assim, psicotrópicos e estupefacientes todas as plantas, substâncias e preparações presentes em anexo no final do referido DL as quais se encontram devidamente organizadas em seis tabelas. É de referir ainda que a portaria n.º 154/2013, de 17 de abril, veio elencar e aprovar um conjunto de novas substâncias psicoativas [5,6].

4.1.4. Manipulados

Um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial cuja preparação e dispensa tenha sido executada sob total responsabilidade de um farmacêutico. Assim sendo, podemos distinguir dois tipos de manipulados: aqueles que seguem uma fórmula magistral, isto é, qualquer medicamento que seja preparado com base numa receita médica a qual obrigatoriamente contém *Faça Segundo a Arte* (FSA) e destinada a um determinado doente em serviços farmacêuticos hospitalares ou em farmácia comunitária, e aqueles que são preparados segundo restritas indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial produzidos igualmente numa farmácia comunitária ou em serviços farmacêuticos hospitalares e cuja dispensa se destina diretamente a doentes assistidos por essa farmácia ou serviço [7].

4.1.5. Medicamentos homeopáticos

A homeopatia consiste na utilização de doses extremamente diluídas de compostos considerados como capazes de causar, em pessoas saudáveis, os sintomas que pretendem contrariar, resultando num estímulo que obriga o organismo a reagir e a fortalecer os seus mecanismos de defesa. No fundo, é um conceito que surge em oposição à alopatia, isto é, ao tratamento das patologias com recurso a medicamentos e/ou dispositivos médicos que visam produzir no organismo do doente uma reação contrária aos sintomas que este apresenta no sentido de os diminuir ou neutralizar [3].

4.1.6. Medicamentos à base de plantas

Um medicamento à base de plantas caracteriza-se por ter exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias que derivem de plantas associadas com uma ou mais preparações à base, também elas, de plantas [3].

4.2 Sistemas de Classificação de Medicamentos

Desde sempre, o ser humano procurou agrupar e classificar em sistemas tudo aquilo que o rodeia. Partindo desta premissa e aliado ao fato de haver uma imensa diversidade de medicamentos, a existência de vários sistemas de classificação impõe-se. Assim sendo, podemos diferenciar três grandes sistemas: a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), a classificação Farmacoterapêutica Nacional e a classificação por forma farmacêutica.

A classificação ATC foi criada por um grupo de investigadores noruegueses e adotada em 1981 pela OMS (Organização Mundial de Saúde). A classificação consiste na organização de fármacos em diferentes grupos e subgrupos os quais correspondem a letras ou a números, originando um código que corresponde a um e um só fármaco.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

5.1. Encomendas

5.1.1. Gestão de Stocks

Em termos económicos, a quantidade de mercadorias armazenadas para determinado fim, seja venda, distribuição ou exportação denomina-se de *stock*. A gestão de *stocks* é manifestamente decisiva para o bom funcionamento de qualquer empresa, não sendo de todo as farmácias exceção à regra. Em contexto de farmácia comunitária, define-se como *stock* o conjunto de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos disponíveis e imediatamente prontos a serem cedidos mediante as diferentes necessidades dos utentes. Uma correta gestão de *stocks* permitirá não só a minimização e rentabilização de gastos como a imediata satisfação do utente.

Assim sendo, deverá haver uma adaptação da quantidade armazenada ao espaço disponível na farmácia (ponto esse que não acarreta grandes problemas para a FC devido ao imenso espaço que dispõe), ao capital disponível e ainda, e talvez o mais importante, à demanda diária.

Posto isto e com o auxílio do *software* Sifarma2000 são definidos pela diretora técnica em conjunto com os colaboradores os stocks mínimos e máximos para os diferentes produtos da farmácia. É de sublinhar que estes *stocks* são dinâmicos, estando sujeitos a uma constante revisão periódica e devidamente adaptados não só à realidade da farmácia bem como à sazonalidade. Convém salientar ainda que este tipo de tarefa só poderia ser levado a cabo por alguém com muita experiência e capacidade de adaptação à carteira de clientes e nesse aspeto a FC poderá agradecer o exímio trabalho desenvolvido pela Dra. Lucília Ribeiro.

5.1.2 Seleção dos fornecedores e critérios de aquisição

A aquisição de medicamentos rege-se pelo artigo n.º 79 presente no DL n.º 176/2006, de 30 de agosto, e ao abrigo deste poder-se-á efetuar encomendas ao grossista ou ao fabricante. Deverão ser vários os critérios a ter em conta aquando da escolha do fornecedor, nomeadamente:

- Rapidez de entrega;
- Tipo de produtos;
- Facilidade nas devoluções;
- Bonificações, descontos e preços praticados;
- Facilidade de pagamento;
- Qualidade e segurança no armazenamento e transporte dos produtos;
- Número de entregas diárias.

A FC, atualmente, trabalha única e exclusivamente com a Plural. É de salientar ainda o papel dos fornecedores na impreterível formação contínua dos farmacêuticos visto que são muitas vezes responsáveis por organizar ações de formação e congressos de carácter pedagógico.

Finalmente, é de destacar que a aquisição e escolha dos fornecedores deve ser extremamente criteriosa e ponderada.

5.1.3 Requisição de encomendas

Diariamente e com base na estipulação dos *stocks* mínimos o Sifarma2000 gera uma proposta de encomenda a qual pode ser aceite, rejeitada ou alterada. Na FC a proposta é meticulosamente analisada pelo técnico de farmácia Sr. João Ferreira que, devido à enorme experiência que tem e tendo por base a carteira de clientes habituais bem como a normal rotação de produtos se responsabiliza por adequar a proposta ao pretendido. Gerada a encomenda é necessário que esta seja aprovada e enviada ao fornecedor via modem, podendo ainda ser feita por telefone ou correio eletrónico.

Para além desta encomenda diária são feitas encomendas instantâneas, as quais podiam ser efetuadas por todos os trabalhadores e que se restringem normalmente a produtos solicitados sem *stock* na farmácia. Estas encomendas instantâneas, regra geral, chegam no dia seguinte às 08:00h salvo raras situações em que, por exemplo, o produto está esgotado. Uma outra

situação que ocorria com alguma frequência era o pedido urgente de determinado produto cujo *stock* atual era nulo. Nesse sentido, a FC, fruto da boa relação que partilhava com a farmácia Portugal e cuja localização é bastante próxima, efetuava um pedido de empréstimo, situação que era, se necessário, recíproca.

Em relação à dermocosmética, produtos fitoterápicos, e até mesmo homeopáticos estes eram, por vezes, requisitados aos delegados das respetivas marcas comerciais. É de ressaltar a imensa importância na saúde financeira de uma farmácia, de uma aquisição racional e ponderada.

Pessoalmente tive a oportunidade de efetuar encomendas instantâneas assim como assistir à realização da encomenda diária e conseqüentemente verificar os principais aspetos que devem ser tidos em conta.

5.1.4 Receção e Conferência de encomendas

A receção e conferência de encomendas foi uma das primeiras tarefas que tive oportunidade de executar durante o meu estágio. Pessoalmente acho que faz sentido que assim seja pois permite ao estagiário familiarizar-se com as marcas, nomes comerciais, formas farmacêuticas, dosagens e tamanho das embalagens dos diferentes medicamentos presentes no mercado e ainda ter alguma noção sobre o volume de vendas.

As encomendas chegam sempre às 08:00h e vêm acompanhadas das respetivas faturas ou guias de remessa em duplicado, sendo entregues em contentores de plástico e contentores de esferovite no caso dos produtos de refrigeração obrigatória. Na fatura consta a descrição completa dos produtos encomendados (pedidos e enviados) com informações relativas ao nome comercial, dosagem, dimensão, forma farmacêutica, Código Nacional do Produto (CNP), preço total, custo unitário do produto, Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), Preço de Venda ao Público (PVP), custo total da encomenda e possíveis bónus. Dados relativos ao fornecedor, farmácia, data, hora e número de encomenda estão igualmente incluídos na fatura.

Inicialmente é necessário armazenar os produtos de refrigeração obrigatória por forma a garantir a sua correta conservação, posteriormente e recorrendo ao Sifarma2000 efetua-se a receção da encomenda. Depois de selecionada a respetiva encomenda começa-se por dar a entrada dos produtos através da introdução dos códigos dos produtos com recurso ao leitor ótico e à medida que tal é feito é imperativo verificar o estado de conservação da embalagem, confirmar e/ou atualizar o PVP e prazo de validade. Relativamente à validade esta só carece de atualização quando o *stock* do produto é nulo ou quando o produto encomendado tem um prazo de validade inferior ao existente no *stock*. Note-se que quando a encomenda é realizada via e-mail ou telefone é necessário criar a encomenda no sistema recorrendo à opção “encomenda manual” para posterior processamento. Poder-se-á dar o caso da entrada de um produto pela primeira vez na farmácia e, neste caso, é necessário criar e preencher a ficha de produto. Efetuada a receção da encomenda resta agora seguir o processo de conferência através da comparação entre o que foi registado e o que consta na

fatura. Especial atenção deverá ser dada à designação do produto, forma farmacêutica, dose, número de unidades por embalagem bem como a comparação entre o número de unidades pedidas e unidades enviadas e finalmente preço de faturação e PVP. No final, receção e conferência terminam com a verificação do valor total faturado coincidente com o valor presente na fatura. Pequenas discrepâncias são aceites, diferenças maiores obrigam a nova revisão até que seja descortinado o erro. É durante esta etapa que é decidido e calculado o PVP dos produtos de venda livre bem como impressa a respetiva etiqueta, aspeto que será explorado.

Finalmente é importante verificar se os produtos têm prazos de validade adequados, se as matérias-primas próprias para manipulação contêm o respetivo boletim de análise e se, com os psicotrópicos e estupefacientes vem a guia específica de requisição. Concluída a receção e conferência das encomendas resta rubricar, datar e arquivar as faturas em dossiers que a FC tem especificamente para esse fim, de acordo com a legislação vigente.

5.2 Armazenamento

Após a receção e conferência da encomenda o próximo passo é o armazenamento dos diferentes produtos presentes na mesma. Inicialmente são arrumados os produtos termolábeis no frigorífico, posteriormente os estupefacientes e psicotrópicos, seguindo-se os MSRM e finalmente os MNSRM. Assim e com intuito de tentar garantir um bom estado de conservação, devem ser tidas em conta as condições de armazenamento, isto é, temperatura, humidade e luminosidade. Adicionalmente e tal como referi anteriormente a farmácia possui sondas espalhadas por pontos vitais da farmácia que são responsáveis por registar valores de temperatura e humidade. Mensalmente esses dados são recolhidos, expostos e analisados com o intuito de monitorizar e certificar que não ultrapassam os limites permitidos.

Aquando do armazenamento são ainda escrupulosamente seguidas as regras FIFO e FEFO proporcionando assim um correto escoamento dos produtos.

O meu período inicial de estágio foi despendido maioritariamente a rececionar, conferir e armazenar as encomendas o que me parece bastante pertinente visto que me permitiu, tal como anteriormente referido, familiarizar-me e recordar os diversos produtos de saúde presentes na FC.

5.3 Margens legais de comercialização na marcação de preços

O DL n.º 25/2011, de 16 de junho, que viria a ser alterado pelo DL n.º 97/2015 estabelece a necessidade de indicação taxativa do PVP na rotulagem dos medicamentos. É da responsabilidade da Direção Geral das Atividades Económicas (DGAE) autorizar o PVP e cabe ao Infarmed regular os preços dos medicamentos com participação. O PVP dos MSRM é definido oficialmente, aplicável a todas as farmácias, devendo o preço da cartonagem coincidir com o preço estipulado [8].

Relativamente aos MNSRM é necessário calcular-se o preço e proceder-se à impressão de uma etiqueta com o respetivo código de barras a qual é colada na embalagem do medicamento. Os

MNSRM estão sujeitos a um regime de preços livre obtendo-se o PVP tendo por base o preço de venda à farmácia (PVF) e a margem de lucro que a farmácia pretende com determinado produto e ainda a aplicação do IVA o qual pode ser de 6% ou 23%.

5.4. Prazos de validade

Aquando da receção das encomendas, são atualizados os prazos de validade consoante a sua necessidade, tendo sempre como objetivo ter no sistema informático a data de validade que cessa mais cedo. Regra geral, a FC tem por hábito imprimir, mensalmente e recorrendo ao Sifarma2000, a lista de produtos cuja validade expira nos três próximos meses. Os produtos que se enquadrem nesta situação são devolvidos depois de emitida a correspondente nota de devolução e o fornecedor é responsável por facultar uma nota de crédito ou por substituir os produtos em questão.

5.5. Devoluções

Uma correta gestão de stocks engloba a realização de devoluções. Infelizmente não é uma situação assim tão incomum e frequentemente vi-me obrigado a realizar devoluções as quais eram feitas recorrendo à opção “Gestão de devoluções” presente no Sifarma2000. Várias são as situações passíveis de motivar uma devolução, nomeadamente: a existência de danos na embalagem, produtos com prazos de validade curtos, medicamentos enviados que não foram faturados, medicamentos faturados que não foram enviados ou até o envio de quantidades incorretas. Primeiramente, telefona-se para a linha de apoio do fornecedor e procede-se a uma reclamação, a operadora regista-a e requer o número da guia, a quantidade e o código do produto e o farmacêutico seguindo o *modus operandi* adotado na FC, está incumbido de registar o nome da operadora. Posteriormente, preenche-se a nota de devolução na qual deve constar o nome e o código do produto, a quantidade, o fornecedor, a data de devolução e o motivo. São impressas três cópias as quais são devidamente rubricadas e carimbadas sendo que duas delas serão enviadas junto com produto devolvido o qual está no mesmo local onde são entregues as encomendas; a outra cópia é guardada num dossier próprio para a arquivação de notas de devolução. Mediante a receção da nota de devolução, o fornecedor tem o poder de aceitar ou não a devolução. Caso não a aceite, a farmácia emite uma nota de quebra com intuito de obter um comprovativo contabilístico que ateste a eliminação do produto, sendo todas as devoluções automaticamente comunicadas à Autoridade Tributária e Aduaneira (AT). Se eventualmente o fornecedor optar por aceitar a reclamação ou é emitida uma nota de crédito ou é substituído o produto em questão.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

6.1 Considerações éticas e deontológicas

O farmacêutico, tal como qualquer profissional, é confrontado com um conjunto de regras e valores os quais tem que escrupulosamente cumprir por forma a desempenhar a profissão o mais legitimamente possível. Assim sendo, deverá ter sempre presente o código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos o qual enumera como uma das principais responsabilidades a saúde e bem-estar do doente, colocando-o sempre à frente dos interesses pessoais e comerciais, contribuindo assim para a promoção de um tratamento pautado pela qualidade, eficácia e segurança [9].

É da inteira responsabilidade do farmacêutico a prestação de um correto aconselhamento o qual só é possível através da transmissão de informação completa e adequada. Dever-se-á adaptar a linguagem ao estrato socioeconómico do doente, reforçando a ideia com recurso a informação escrita. Igualmente importante é a postura, expressão facial bem como o tom com que se transmite a informação o qual deverá conjugar seriedade, por forma a transmitir segurança, com afabilidade, aproximando o utente do profissional e aumentando, ainda, as hipóteses de fidelização do utente.

O farmacêutico é responsável por promover o uso correto e racional dos medicamentos e ainda monitorizar os resultados terapêuticos, cumprindo sempre o dever de sigilo profissional. Visto ocupar o último lugar do circuito de prestação de cuidados de saúde, o farmacêutico assume um papel crucial na adesão do utente à terapêutica, contribuindo assim para a *compliance* terapêutica.

6.2 Farmacovigilância

Este conceito surgiu primeiramente na década de 60, em resposta ao desastre hediondo relativo à utilização indevida da talidomida. Define-se como sendo a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados com medicamentos.

Em Portugal, a criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) data de 1992, tendo sido constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P.. O preenchimento dos boletins de farmacovigilância está assente num regime de notificação voluntário cabendo posteriormente às Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) recolher, avaliar, filtrar e divulgar informação útil relativa à suspeita de reação adversa a medicamentos (RAM) ocorrida nas respetivas áreas geográficas. Essas notificações poderão conduzir a várias consequências nomeadamente: informação ao profissional de saúde e titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), alteração do resumo das características do medicamento (RCM) ou do folheto informativo, recolha do lote, restrição da utilização, suspensão temporária de comercialização ou até mesmo revogação da AIM. Dever-se-á incentivar a notificação a qual poderá ser feita por qualquer profissional de saúde ou mesmo por um utente, sendo que atualmente é possível fazê-lo via *online*.

6.3 ValorMed

Fundada em 1999, a ValorMed é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade de fazer a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. A FC, tal como a maioria das farmácias, colabora com o ValorMed e não só recolhe medicamentos fora do prazo de validade ou cuja utilização já não é necessária como ainda incentiva veemente os seus utentes a fazê-lo, sensibilizando-os nesse sentido. Assim, a FC possui um contentor de cartão destinado a albergar tais resíduos o qual, quando atinge a carga máxima, é selado com etiqueta própria, devidamente fechado, sendo registado numa folha em duplicado o peso, código da farmácia e a rubrica do responsável.

7. Dispensa de MSRM

A dispensa de medicamentos mediante apresentação de uma receita médica é, sem dúvida alguma, uma das principais tarefas de um farmacêutico comunitário, o que acarreta uma enorme responsabilidade visto ser o último contacto do utente com um profissional de saúde antes do início da terapêutica. É imperativo que se promova o uso correto, seguro e racional da medicação, contribuindo para um aumento da *compliance*. A avaliação da receita deve ser extremamente cuidada no sentido de contribuir para a resolução de problemas relacionados com medicamentos (PRM) e diminuir ao máximo resultados negativos associados à medicação (RNM).

Atualmente vigoram dois tipos de receita, a eletrónica e a manual, sendo que esta última se reserva a situações específicas [10].

Neste momento a prescrição é feita por denominação comum internacional, salvo raras exceções. Esta medida veio beneficiar o utente, conferindo-lhe possibilidade de escolha, podendo, assim, enveredar pela opção mais barata.

De referir que o novo formato de receita eletrónica entrou em vigor recentemente e o seu objetivo passará, a médio prazo, pela utilização apenas do cartão de cidadão. Pessoalmente tive a possibilidade de me deparar com receitas em folhas A4 as quais apresentam como vantagens o fato de ficarem sempre na posse do utente, possibilitando-o aviar parcialmente a receita e em diferentes farmácias, contrastando com as antigas que tinham de ficar na posse da farmácia. Deparei-me ainda com a apresentação de uma receita no telemóvel, a qual estava presente numa mensagem de texto que continha o número da receita e o código de acesso.

7.1 Verificação da Validade e Autenticidade da prescrição

Aquando da receção de uma receita médica, o farmacêutico é responsável por verificar a sua autenticidade e validade. O artigo n.º 9 presente na portaria n.º 137-A/2012 no âmbito do DL n.º 11/2012 explana a presença obrigatória de diversos elementos na receita eletrónica:

- a) Número da receita;
- b) Local de prescrição;
- c) Identificação do médico prescriptor;

- d) Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;
- e) Entidade financeira responsável;
- f) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, nos termos previstos no artigo 6.º;
- g) Denominação comum internacional da substância ativa;
- h) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- i) Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- j) Se e consoante aplicável a informação nos termos previstos do n.º 4 do artigo 6.º ou n.º 4 do artigo 7.º;
- k) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;
- l) Data de prescrição;
- m) Assinatura do prescriptor.”

Relativamente à autenticidade da receita manual esta terá que estar de acordo com o artigo n.º 11 da portaria supracitada:

- “a) Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;
- b) Vinheta identificativa do médico prescriptor;
- c) Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor;
- d) Identificação da exceção nos termos do n.º 2 do artigo 8.º;
- e) Nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema;
- f) Entidade financeira responsável;
- g) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, nos termos previstos no artigo 6.º” [10].

7.2 Interpretação, Avaliação e Dispensa da medicação

Verificada a autenticidade e validade da receita, cabe ao farmacêutico interpretar e avaliá-la cuidadosamente, baseando-se no enquadramento terapêutico e clínico do utente. É fulcral perceber se a medicação é regular, identificando RAM e verificando se o utente está a aderir corretamente à terapêutica. No caso de se tratar de medicação nova, é imperativo fornecer uma explicação cuidada, oral e escrita, da posologia e ainda referir possíveis efeitos secundários, finalizando com um resumo da informação e disponibilizando-nos para esclarecer qualquer dúvida que surja. No caso de se verificar alguma incongruência ou dúvida o farmacêutico deve prontificar-se a contactar o médico prescriptor.

Feita a avaliação farmacoterapêutica, procede-se ao processamento da receita no Sifarma2000 e posteriormente recolhe-se os medicamentos a dispensar. Partindo de uma receita eletrónica, é assumido automaticamente pelo sistema os medicamentos ou as opções passíveis, contrastando com a receita manual onde é obrigatório introduzir manualmente, através da leitura ótica do código de barras ou através da digitação do código nacional de produto. Nesta situação, contrariamente ao que acontece com a receita eletrónica a qual

assume de forma automática, é necessário introduzir ainda o organismo de comparticipação, por forma a obter o valor que o utente tem que despende.

Convém referir que se o médico não especificar o tamanho da embalagem e a dosagem, dever-se-á optar pela embalagem e dosagem mais pequenas.

Antes de enveredar pelo menu de pagamento, na FC, é necessário voltar a passar o código dos medicamentos diminuindo a eventual possibilidade de erros. Finalmente o último passo passa por imprimir o documento de faturação no verso da receita o qual contém informação relativa aos medicamentos dispensados, o nome da farmácia, o organismo de comparticipação, o respetivo número do lote e o número de série. No fim deste documento, existe um espaço, “Direito de opção” reservado à rubrica do utente, atestando o exercício ou não do direito de opção [10]. Como em toda e qualquer venda é ainda impresso um recibo o qual é devidamente carimbado, rubricado e entregue ao utente o qual poderá ser empregue para efeitos do Imposto sobre Rendimento de Pessoas Singulares (IRS).

7.3 Vendas Suspensas

Consiste na venda de MSRM sem apresentação de receita médica e, apesar de ser uma funcionalidade do Sifarma2000, a gestão deste género de situações varia de farmácia para farmácia.

Destina-se a casos de força maior em que o utente carece da medicação e não lhe foi possível obter a receita, no entanto a FC tem como política interna acionar esta situação a clientes habituais com ficha de utente atualizada. Assim e recorrendo a vendas anteriores procura-se dispensar o medicamento do mesmo laboratório e de igual dosagem, procedendo-se a uma venda suspensa e impressão do respetivo talão.

Relativamente ao pagamento, este recai sobre uma de três opções: o pagamento da totalidade e posteriormente, mediante a apresentação da receita, regulariza-se a situação, reembolsando o utente consoante o regime de comparticipação; o pagamento do valor já com a respetiva comparticipação com recurso à opção “receita manual” e finalmente a opção crédito. Tal como referi anteriormente, dada a sua localização e antiguidade da farmácia esta goza de um número elevado de utentes fiéis e habituais, sendo que somente estes podem usufruir destas duas últimas opções de pagamento supracitadas. Relativamente à opção crédito cada situação tem que ser encarada e escrutinada individualmente, estipulando-se um valor correspondente ao limite máximo e um limite de dias para saldar a dívida.

7.4 Conferência do Receituário

Após o atendimento e verificada a autenticidade da receita o farmacêutico é responsável por rubricar, colocar a data e arrumá-la numa gaveta destinada a esse fim. Diariamente ou duas vezes por dia, mediante a carga de trabalho, as receitas eram transportadas para o escritório do 2.º andar. Inicialmente a Sandra, responsável pelo trabalho administrativo, conferia pela segunda vez as características necessárias para atestar a autenticidade e validade da receita e certificava-se que os códigos dos produtos na receita coincidiam com os códigos dos

medicamentos que foram dispensados ao utente bem como o número correto de embalagens. A funcionária em questão entrou em licença de paternidade e sendo assim, o trabalho de conferência, separação e organização por organismo e lote passou a ser partilhado pelos farmacêuticos. Fui incumbido várias vezes da referida tarefa o que contribuiu não só para o conhecimento dos diferentes organismos de comparticipação como também para o trabalho administrativo executado numa farmácia, espelhando isto a versatilidade que a profissão obriga.

No caso de ser detetada alguma incongruência na receita ou lote, coloca-se uma nota no lote correspondente e notifica-se o profissional, responsável pela dispensa, encarregando-o assim da resolução do problema. Pessoalmente estive, ainda que indiretamente, envolvido num desses problemas mais concretamente na ausência de uma receita. O utente em questão levou a receita e após consultar a sua ficha de cliente prontifiquei-me a contactá-lo e, no espaço de dias, o utente retornou à farmácia, devolvendo a receita. Esta situação fez-me perceber o valor que uma receita representa para a farmácia, equivalendo a uma espécie de cheque sendo que, logicamente, a sua perda acarreta prejuízo. Felizmente esta situação ocorreu no início do estágio e fez com que, a partir daí, eu tivesse bastante mais cuidado, evitando futuras situações semelhantes. É de salientar ainda um problema com o qual a farmácia frequentemente se deparava: a ausência da assinatura do médico em algumas receitas assim, e com o aval da diretora técnica, criei uma folha com o contacto das unidades de saúde familiar na cidade de Viseu por forma a agilizar o contacto e resolução do problema.

7.5 Regimes de Comparticipação

Uma grande parcela dos medicamentos é comparticipada, significando assim que uma dada percentagem do valor é paga por um organismo específico, cabendo ao utente pagar a diferença. O estado, no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS), suporta grande parte das comparticipações as quais se dividem em regime geral e especial [11].

O valor da comparticipação do regime geral é fixado de acordo com a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, enquadrando-os em quatro escalões. Assim, no escalão A o estado comparticipa 90% do valor, no B 69%, no C 37% e no D 15% [12]. Relativamente ao regime especial o qual é devidamente identificado na receita pela letra “R” e que é direcionado para pensionistas cujo rendimento total anual não ultrapassa 14 vezes a retribuição mínima mensal ou 14 vezes o valor dos apoios sociais em vigor, verifica-se um aumento de 5% para o escalão A e de 15% para os restantes escalões. É de salientar que este regime varia consoante o beneficiário e em função da patologia ou grupo especial de doentes. Para além do estado, a comparticipação poderá ser suportada somente por ou em complementaridade com entidades empregadoras como Serviço de Assistência Médico Social (SAMS), Energias de Portugal (EDP), Correio, Telégrafo, Telefone (CTT) entre outros. Em relação a estes é necessário obter-se uma fotocópia da receita com o respetivo cartão de beneficiário por forma a enviar o original para o centro de conferência na Maia, destino das

receitas compartilhadas pelo estado, e a cópia à Associação Nacional de Farmácias (ANF) a qual se responsabiliza pelas restantes diligências.

De realçar, ainda, a existência de patologias específicas como *Alzheimer*, *Parkinson* e *diabetes mellitus* as quais estão ao abrigo de portarias e despachos específicos, os quais terão que estar obrigatoriamente presentes na receita para que o utente usufrua da participação.

7.6 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

O artigo n.º 117 do DL 176/2006 refere que os medicamentos estão sujeitos a uma receita médica especial, identificados pelo acrónimo RE (receita especial), desde que preencham uma das seguintes condições:

- a) Existência de uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico;
- b) Cujas utilização anormal acarrete riscos de abuso medicamentoso, origine toxicodependência ou possam ser utilizados para fins ilegais;
- c) Pela presença de substâncias que devido a sua novidade ou propriedades se considerem por precaução incluídas nas situações previstas nas alíneas anteriores [6].

Partindo da informação acima referida, facilmente se infere a necessidade deste género de substâncias estarem reguladas por legislação específica, mais concretamente o DL n.º 15/93, de 22 de janeiro, o qual já sofreu inúmeras retificações, mas mais recentemente pela portaria n.º 154/2013 de 17 de abril, a qual veio aprovar a lista de novas substâncias psicoativas [6]. Cada receita poderá apenas incluir até um total de 4 medicamentos distintos, não podendo nunca ultrapassar 2 embalagens por medicamento nem o total de 4 embalagens. A inclusão da informação do adquirente é imperativa, cabendo ao farmacêutico anotar, o nome, número e data do bilhete de identidade ou cartão de cidadão, no caso de se tratar de um estrangeiro o número do passaporte, indicando ainda, obrigatoriamente, a data de dispensa e assinando de forma legível. Poder-se-á aceitar ainda um outro documento identificativo desde que este contenha fotografia, solicitando-se neste caso a assinatura do próprio. Convém referir que o Sifarma2000 impele o farmacêutico de preencher um conjunto de dados sobre o doente e adquirente [13].

Finalizado o ato de dispensa, são tiradas 2 cópias da receita às quais são anexados os talões que incluem as informações previamente fornecidas. A receita original é enviada à entidade correspondente, um dos duplicados é enviado ao INFARMED, I.P. e o outro em conjunto com o guia de tratamento é arquivado, tal como é previsto por lei, durante 3 anos.

7.7 Dispensa de Medicamentos Genéricos

A dispensa de MG encontra-se devidamente legislada pela portaria n.º 137-A/2012 [10]. O ministério da saúde sustenta, na portaria acima referida, que tanto a segurança, como a qualidade e eficácia são inquestionáveis, frisando o seu papel vital na racionalidade e sustentabilidade do SNS. Legalmente é imperativo que a farmácia possua um mínimo de 3 medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem dentro do grupo que inclui os 5 medicamentos com o preço mais baixo. Durante o meu estágio procurei

sempre aconselhar, em caso de dúvida, o medicamento de menor preço, lembrando o utente quanto à sua possibilidade de escolha dentro do grupo homogêneo. Em tom de curiosidade é de referir a maior preferência verificada por medicamentos de referência quando se tratava da compra de um antibiótico.

8. Automedicação e Indicação Farmacêutica

A automedicação define-se como a utilização responsável de MNSRM sempre que se destinem ao alívio e tratamento de queixas de saúde ditas passageiras e sem gravidade, com assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. Esta prática dever-se-á restringir a situações clínicas bem definidas e deve efetuar-se tendo por base as especificações próprias dos medicamentos. Assim, o despacho n.º 17690/2007 para além de definir automedicação, expõe ainda, em anexo, a lista de situações passíveis de automedicação. É de referir que a mesma não deve nunca ultrapassar os 7 dias e especial atenção deve ser prestada a grupos mais suscetíveis como grávidas, idosos, lactentes e crianças [14].

A indicação farmacêutica corresponde ao ato profissional através do qual o farmacêutico se responsabiliza pela escolha de um MNSRM, um produto de saúde e/ou sugere medidas não farmacológicas com o intuito de tratar um problema de saúde de caráter não grave, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente, após uma avaliação clínica cuidada. Na seleção de MNSRM especial atenção deve ser dada não só ao princípio ativo e dose, como também à duração do tratamento, frequência de administração e forma farmacêutica. Com intuito de tomar a melhor opção, o farmacêutico deve basear as suas escolhas em informação detalhada e fidedigna, adotando sempre uma postura pró-ativa no sentido de se manter em constante atualização. O fato do utente ser diariamente bombardeado com publicidade relativa aos vários MNSRM, aliado ao fácil acesso a um mar de informação e ainda à influência dos seus pares, torna vital o papel do farmacêutico em adequar a escolha do utente ao transtorno correspondente, pautando a decisão com espírito crítico. A indicação farmacêutica assume especial importância na medida em que evita idas desnecessárias aos hospitais, permitindo racionalizar os locais de prestação de cuidados de saúde. Assim sendo, tentei sempre aplicar os princípios de indicação farmacêutica não obstante as limitações inerentes ao meu grau de estagiário que foram contornadas com auxílio de toda a equipa da FC.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

9.1 Produtos cosméticos e higiene corporal

O DL n.º 198/2008, de 24 de setembro, o qual viria a ser retificado pelo DL n.º 115/2009, de 18 de maio e mais tarde pelo DL n.º 113/2010, estabelece o regime jurídico aplicável aos produtos cosméticos e de higiene corporal. Assim, e partindo da legislação supracitada, poder-se-á definir produto cosmético como sendo qualquer substância ou preparação que se destine a ser colocada em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, nomeadamente epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos,

ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusivamente ou principalmente, os limpar, proteger, modificar o seu aspeto, perfumar, manter em bom estado ou de corrigir odores corporais. O INFARMED, I.P. é responsável por regular e supervisionar este mercado, garantindo o seu acesso com qualidade e segurança [15,16].

A FC trabalha com um número elevado de marcas de cosméticos e produtos de higiene corporal nomeadamente: Vichy, Avène, Uriage, La Roche Posay, Aderma, Bioderma e Isdin. É importante que o farmacêutico domine a informação relativa aos produtos existentes no mercado por forma a conseguir prestar o melhor aconselhamento possível. É importante também que o farmacêutico seja capaz de interpretar as afeções dermatológicas e seja capaz de distinguir as situações passíveis de intervenção farmacêutica, das que carecem de referência.

Finalmente e pessoalmente penso que esta área constitui uma lacuna no nosso plano curricular a qual deveria ser corrigida por forma a acompanhar as tendências do mercado e proporcionar ao futuro farmacêutico a melhor formação possível no sentido de permitir que este preste igualmente o melhor aconselhamento possível.

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

O DL n.º 74/2010, de 21 de junho, estabelece o regime geral aplicável aos géneros alimentícios destinados à alimentação especial. Assim, e com base no DL supracitado, conclui-se que a alimentação especial consiste na utilização de géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, adequando-se ao objetivo nutricional pretendido sendo comercializados com a indicação que corrobore esse mesmo objetivo.

Durante o estágio constatei que a venda destes produtos não é de todo muito frequente, no entanto, neste âmbito, tive oportunidade de dispensar o fortimel, um suplemento hiperproteico destinado a doentes com elevadas necessidades proteicas ou que padeçam de distúrbios alimentares.

9.3 Produtos dietéticos infantis

O DL n.º 217/2008, de 10 de junho, que transpõe a ordem jurídica interna n.º 2006/141/CE estabelece o regime jurídico respeitante às fórmulas para latentes e de transição e sublinha que estes são os únicos géneros alimentícios transformados capazes de, integralmente, satisfazer as necessidades nutritivas durante os primeiros anos de vida até à introdução de alimentação complementar adequada [17,18].

Os leites infantis poder-se-ão dividir em fórmulas para latentes, fórmulas de transição e leites adaptados a fins medicinais [19]. A FC dispõe de uma enorme gama de leites e fórmulas infantis as quais são capazes de suprir as necessidades do latente consoante a sua idade.

9.4 Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (nutracêuticos)

A fitoterapia é a ciência que procura estudar as plantas medicinais e derivados bem como as suas aplicações na cura e prevenção de doenças. Um produto fitoterapêutico é um medicamento cuja composição consista somente em produtos derivados de plantas no seu estado puro ou transformado, ou nos seus princípios ativos obtidos por extração. Pessoalmente fiquei com a ideia de que estes produtos têm alguma saída sendo que neste âmbito tive oportunidade de ceder principalmente Agiolax e Bekunis para combater situações de obstipação bem como produtos à base de extrato de valeriana para situações de ansiedade e insónias. Por vezes o utente vem com uma escolha predefinida, outras vezes, pede um produto natural para determinado efeito, pelo que é extremamente importante que o farmacêutico esteja dentro da variedade de escolhas possíveis.

Os nutracêuticos são suplementos nutricionais que se destinam a complementar e não substituir uma dieta adequada. São essencialmente constituídos por minerais, vitaminas, ácidos gordos, antioxidantes e visam restabelecer as necessidades eletrolíticas e nutricionais que por exemplo épocas de intenso esforço físico e psicológico assim o obrigam. Entre a panóplia de nutracêuticos, fruto provavelmente do marketing agressivo, sublinho a elevada saída do Centrum, mas também do Cerebrum e Absorvit sobretudo em épocas de exames.

É responsabilidade do farmacêutico trabalhar no sentido de tentar desmistificar a associação errónea mas comum, entre os vocábulos natural e inócuo. É importante realçar a possibilidade de existência de efeitos secundários, contra-indicações e interações. Posto isto, cabe ao farmacêutico avaliar escrupulosamente a situação, aconselhar ativamente os utentes no sentido de promover o uso racional destes produtos.

9.5 Medicamentos de Uso Veterinário

O DL n.º 148/2008, de 29 de julho, o qual viria a ser retificado pelo DL n.º 314/2009, estabelece o regime jurídico relativo aos medicamentos de uso veterinário (MUV) e define-os como sendo “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” [20]. Os MUV encontram-se armazenados à parte, mas ao mesmo tempo estão visíveis e distinguem-se pelo aviso “Uso veterinário” em fundo verde. Apesar de muitos requererem receita, estes medicamentos não são comparticipados. Durante o meu estágio não tive oportunidade de vender muitos MUV mas na FC são solicitados, com alguma regularidade, antiparasitários externos ou internos, anticoncepcionais, produtos relacionados com higiene e prevenção de doenças os quais se destinam maioritariamente a animais de companhia, isto é, cães e gatos.

9.6 Dispositivos Médicos

O DL n.º 145/2009 de 17 de junho, o qual se baseou na diretiva 2007/47/CE define dispositivos médicos como qualquer instrumento, equipamento, aparelho, material ou artigo utilizado em combinação ou isoladamente, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser aplicado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o correto e bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado nem por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios [21,22].

Durante o meu estágio, tive oportunidade de vender alguns dispositivos médicos como compressas, algodão, medidores de glicémia, meias de compressão, entre outros. Relativamente a este último dispositivo médico, de referir que tive o prazer de assistir várias vezes ao seu específico processo de seleção. Assim, recomenda-se a vinda do utente pela manhã na medida em que com o passar do dia as pernas têm tendência a inchar, sobretudo na população mais velha. Posteriormente recorre-se à medição de pontos específicos, em termos de diâmetro que, quando reunidos, permitem convergir num tamanho adequado ao doente restando escolher o tipo de meia de compressão consoante o fim terapêutico desejado.

9.7 Produtos Homeopáticos

A homeopatia continua a ser um tema que gera opiniões díspares e apesar de sermos um país com uma utilização relativamente baixa, comparativamente a outros países, o seu uso tem aumentado. A FC dispõe de um conjunto de produtos homeopáticos maioritariamente da marca Boiron como o xarope Stodal o qual é utilizado para a tosse, comprimidos de Homeovax utilizado em casos de afonia e rouquidão e também Oscilloccium utilizado no tratamento de estados gripais e seus sintomas. Curiosamente, apesar de não ter dispensado muitos produtos deste género, apercebi-me que a maior parte dos utentes que solicitavam estes produtos eram emigrantes ou ex-residentes em França onde, após uma breve pesquisa, me apercebi que o seu consumo é elevado.

10. Outros cuidados de saúde prestados

O conceito de farmácia de oficina tem sofrido constantes evoluções e atualmente é um local que para além de aconselhar, preparar e dispensar medicamentos está apto, em conjunto com os seus trabalhadores, a prestar cuidados de saúde essenciais na promoção da saúde pública. A portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, refere que a farmácia é um local onde se prestam inúmeros serviços, nomeadamente a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos [23].

10.1 Medição de parâmetros fisiológicos

A determinação dos parâmetros fisiológicos na FC é bastante comum e engloba a medição da pressão arterial (PA) e medidas relacionadas com antropometria. Para esse efeito, a FC possui uma balança eletrónica que a troco de 0,50€ determina o peso, altura, IMC e percentagem de gordura mediante a emissão de um talão. Atualmente é comum recorrer-se ao IMC, que no

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

fundo, corresponde ao quociente entre o peso e altura ao quadrado, enquanto marcador de gordura corporal. Valores ditos normais variam entre o intervalo 18,5 a 24,99 enquanto um IMC maior que 30, salvo raras exceções, enquadra-se num quadro de obesidade classe I. É dever do farmacêutico analisar os valores referidos tendo sempre em conta medicação e doenças concomitantes e, se necessário, interpelar no sentido de promover um estilo de vida mais saudável através da adoção de medidas não farmacológicas.

A medição da PA é um serviço gratuito e sem dúvida alguma um dos mais solicitados na FC, alguns por iniciativa própria, outros por indicação médica. Valores elevados de PA podem conduzir a uma das patologias crónicas mais comuns a qual regista uma elevada incidência sobretudo nos países desenvolvidos e constitui um dos principais fatores de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares- hipertensão arterial (HTA). A FC está munida de um esfigmomanómetro automático o qual tive oportunidade de utilizar inúmeras vezes durante o meu estágio. Inicialmente é vital perceber se o utente é ou não hipertenso e se tem instaurado um regime medicamentoso nesse sentido. Posteriormente, e com intuito de obter valores mais próximos da realidade, é crucial que o utente permaneça em repouso durante algum tempo, certificar que não ingeriu bebidas com cafeína nem fumou nos últimos 30 minutos. O próximo passo é seguir o protocolo de medição da PA o qual se encontra em formato escrito junto do esfigmomanómetro e é do conhecimento de todos os profissionais de saúde. É responsabilidade do farmacêutico o preenchimento, num cartão disponibilizado pela FC, o dia, hora e valores de PA por forma a documentar a evolução e possibilitar a partilha destes dados com o médico de família. Perante o aparecimento de valores anormalmente elevados, o farmacêutico deve estimular a adoção de medidas não farmacológicas designadamente a redução da ingestão de sal, a prática de exercício físico, a redução do consumo de gorduras e álcool e no caso de ser fumador promover a cessação tabágica [24].

Tabela 2 - Valores de referência de pressão arterial [24].

Pressão arterial Sistólica (mmHg) ou	Pressão arterial Diastólica (mmHg)	Classificação
<120	<80	Ótima
120-129	80-84	Normal
140-159	90-99	HTA grau 1
160-179	100-109	HTA grau 2
>180	>110	HTA grau 3

10.2 Medição de Parâmetros Bioquímicos

As farmácias, devido ao seu fácil acesso, são locais ideais para determinar alguns parâmetros bioquímicos e, neste sentido, a FC dispõe de equipamentos capazes de medir os níveis de glicémia, de ácido úrico, colesterol e triglicéridos.

De acordo com a OMS, os valores de glucose são considerados normais quando inferiores a 110 mg/dl em jejum e inferiores a 140 mg/ml num período pós-prandial.

A FC possui ainda o equipamento Reflotron Plus® o qual, a partir de amostras de sangue capilar, é capaz de determinar os níveis de colesterol e triglicéridos.

A determinação destes valores é bastante semelhante à determinação da glicémia capilar, carecendo, no entanto, de um maior volume de sangue e da utilização de outras tiras.

Finalmente, cabe ao farmacêutico anotar os valores, tal como havia referido para outros parâmetros, no cartão do utente e interpretá-los por forma a adequar a sua intervenção à situação em questão. Pessoalmente, tentei sempre responsabilizar o utente e incutir medidas não farmacológicas apresentando-as como a melhor solução para os problemas que ainda não necessitem de ser resolvidos com recurso a fármacos [25,26].

Tabela 3 - Valores de referência de colesterol total e triglicéridos [26].

Parâmetros	Valores de referência (mg/dl)
Colesterol Total	<190
Triglicéridos	<150

10.3 Outros Serviços

Para além dos serviços já referidos, a FC disponibiliza, em regime de marcação prévia, consultas de nutrição, à sexta-feira e ainda um serviço de lavagem auricular, bastante procurado sobretudo por parte da população mais idosa e que é executado pela enfermeira Rosete, à terça-feira. Adicionalmente, a FC em conjunto com o seu *staff* está capacitada para administrar injetáveis bem como vacinas não pertencentes ao plano nacional de vacinação.

11 Preparação de Medicamentos

11.1 Preparação de Manipulados

A evolução da indústria farmacêutica veio alterar a dinâmica da produção de medicamentos, conduzindo a inúmeras consequências, nomeadamente a queda da produção de medicamentos manipulados. No entanto, a manipulação ainda representa uma importante realidade em contexto oficial visto que possibilita uma adaptação ao perfil fisiopatológico do doente, associação de substâncias não disponíveis no mercado e personalização terapêutica.

A preparação e posterior dispensa carecem de uma receita eletrónica ou, mediante apresentação da respetiva exceção, de uma receita manual, desde que acompanhada do vocábulo “Manipulado” e o acrónimo F.S.A. podendo apenas conter um só manipulado [27].

Aquando da receção da receita, cabe ao farmacêutico garantir a sua validade e estar alerta para possíveis incompatibilidades ou interações que possam colocar em causa a sua ação

terapêutica ou segurança do doente. A manipulação deverá estar de acordo com as boas práticas de produção e exige o preenchimento de uma ficha de preparação na qual se registam as substâncias utilizadas e os seus lotes, modo de preparação, dados do utente, médico prescriptor, prazo de validade e condições de conservação, rótulo e cálculo do PVP.

Posteriormente é necessário verificar as características organoléticas e cumprir possíveis exigências da monografia por forma a garantir a qualidade do produto final. Segue-se o acondicionamento consoante a forma farmacêutica e procede-se à rotulagem a qual deve incluir informação necessária ao doente, formulação, identificação da farmácia e DT, substâncias utilizadas e lote, médico prescriptor, via de administração, posologia, prazo de validade e condições de conservação e possíveis instruções específicas como por exemplo “Agitar antes de utilizar” [28]. São impressos 2 rótulos: um para a embalagem, outro para a ficha de preparação.

O cálculo do PVP, consignado na portaria n.º 769/2004 de 1 de julho, é feito como base na equação:

$$\text{PVP} = (\text{Valor dos honorários de preparação} + \text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1.3 + \text{IVA}$$

A primeira parcela da equação obtém-se através da multiplicação do fator “F”, o qual é atualizado anualmente, pela quantidade preparada e por um fator multiplicativo que varia consoante a forma farmacêutica do manipulado. Relativamente ao valor das matérias-primas o mesmo é calculado com base na multiplicação entre o preço de aquisição pela quantidade usada e por um fator multiplicativo o qual varia consoante a quantidade utilizada: quilograma (1,3), grama (2,2), decigrama (2,5) e centigrama (2,8). A última parcela obtém-se através da multiplicação do valor de aquisição por 1,3 [29].

Relativamente ao valor de comparticipação o mesmo é de 30% para preparados officinais presentes na FP ou FGP e fórmulas magistrais que integrem uma lista de medicamentos a qual é anualmente aprovada por meio de um despacho [30].

Pessoalmente, tive oportunidade de preparar papéis medicamentosos de itraconazol que se destinavam a uma aplicação veterinária e curiosamente, no decorrer da manipulação, surgiu uma dúvida a qual foi dissipada após contacto com o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF). Tive ainda oportunidade de produzir uma solução aquosa de ácido tricloroacético a 30% e também a 50%. A substância mencionada anteriormente é utilizada para remoção de calos e verrugas e também como agente de *peeling* químico capaz de promover a renovação celular.

11.2 Preparação extemporânea de especialidades farmacêuticas

As preparações extemporâneas são substâncias ativas na forma de pó que, devido à sua instabilidade em água, são preparadas mediante a adição de água purificada apenas aquando da dispensa. Durante o meu estágio, tive oportunidade de observar e efetuar preparações extemporâneas as quais consistiam essencialmente em antibióticos orais destinados a uso pediátrico. Normalmente o fabricante indica especificamente o volume de água que é necessário adicionar ou então, o frasco poderá ter uma marca até onde se deverá acrescentar água, por forma a obter a concentração pretendida do fármaco.

Finalmente é necessário informar o utente quanto à necessidade de agitação do frasco antes da toma pois trata-se de uma suspensão e como tal há tendência para as partículas de substância ativa se acumularem no fundo o que condiciona a correta dose de fármaco. Adicionalmente é necessário notificá-lo quanto à necessidade de guardar o medicamento no frigorífico e que o seu prazo de validade é de 14 dias.

12 Contabilidade e Gestão

12.1 Gestão de receituário

O reembolso do valor relativo à comparticipação dos medicamentos é indubitavelmente uma das principais fontes de rendimento de uma farmácia. Assim, o processo de conferência, organização e envio mensal do receituário às respetivas entidades assume um papel fulcral na estabilidade financeira da farmácia razão pela qual deve ser executado de forma correta e meticulosa.

O processo de faturação inicia-se aquando da dispensa, mediante a impressão do documento de faturação no verso da receita o qual apresenta várias informações nomeadamente: identificação da farmácia e DT, descrição dos produtos dispensados e respetivas quantidades, código do organismo de comparticipação, data de dispensa, série, lote e número da receita, código do profissional que a dispensou, custo do medicamento para o utente, para o organismo de comparticipação e finalmente o custo total da receita para o utente e também para o organismo de comparticipação [10].

Concluída a dispensa é imperativo rubricar, carimbar e datar a receita, procedendo-se ainda a uma breve e célere primeira conferência por parte de quem a dispensa. Diariamente as receitas são separadas por organismo, agrupadas em lotes os quais podem ser constituídos no máximo por 30 receitas e procede-se a uma segunda conferência a qual foi explorada e mencionada no ponto “7.4” do presente relatório.

No final de cada mês é necessário fechar os lotes e, conseqüentemente, emite-se por lote um verbete de identificação o qual é assinado e carimbado e inclui variadíssima informação da qual destaco o valor pago pelos utentes e o valor a pagar pela entidade de comparticipação. Efetuado o fecho do receituário é tempo de executar o fecho da faturação através da emissão da relação-resumo de lotes relativo a cada organismo e ainda a fatura mensal de

medicamentos, tudo em quadruplicado. Posteriormente é necessário enviar o receituário ao qual são anexados os verbetes de identificação, a relação-resumo de lotes e ainda a fatura mensal de medicamentos. O receituário referente ao SNS é enviado mensalmente via CTT para o centro de conferência de faturas na Maia. As restantes são enviadas à ANF que as remete para as entidades responsáveis as quais estão incumbidas de restituir o valor relativo às participações à ANF que se encarrega, adotando uma espécie de papel de intermediário, de distribuir esse valor pelas farmácias.

Finalmente, se não houver qualquer tipo de inconformidade relativa à dispensa, faturação ou participação as receitas são aferidas, caso contrário são rejeitadas e devolvidas à farmácia com o respetivo motivo de devolução. As receitas rejeitadas poderão ser incluídas no receituário do mês seguinte desde que sejam regularizadas através da execução das devidas correções.

12.2 Documentos contabilísticos e Incidência fiscal

A farmácia é de fato um local de prestação de cuidados de saúde, no entanto funciona também como uma empresa com a atividade comercial que lhe é inerente. Posto isto, é essencial o farmacêutico estar devidamente familiarizado com um conjunto de documentos e também noções contabilísticas e fiscais. Assim, é importante definir um conjunto de documentos relevantes:

- ✓ Guia de remessa: documento enviado pelo fornecedor conjuntamente com a encomenda. Inclui informação relativa ao número de unidades encomendadas e o respetivo preço de venda à farmácia;
- ✓ Faturas: documento de carácter comercial que corrobora a venda de produtos à farmácia e caracteriza a encomenda quanto à quantidade e tipo de produtos, preço de venda à farmácia e ainda taxas de IVA;
- ✓ Recibo: documento que comprova a transação e ou pagamento efetuado.
- ✓ Inventário: listagem que explora quantitativamente os produtos em *stock*, assumindo particular importância na organização e correção dos mesmos;
- ✓ Balancete: pode ser realizado em qualquer altura apesar de normalmente ser realizado mensalmente e visa avaliar o estado económico da farmácia naquele exato momento;
- ✓ Balanço: de realização obrigatória, regra geral no final de cada ano e permite apurar concretamente a situação financeira da empresa.

13. Formações

Durante o meu estágio curricular tive oportunidade de assistir a diversas formações que, na minha ótica, se revestem de grande importância na medida em que contribuem para o constante processo de atualização que a nossa profissão obriga. Assisti a duas formações dinamizadas pela ANF, uma relativa à “Eficiência operacional no futuro das farmácias” onde foram explorados temas como o Kaizen e a aplicação Sifarma2000gest e ainda uma outra relativa à nova aplicação “Farmácias Portuguesas” a qual permite comprar produtos via *online*. Relativamente a esta última, o utente poderá escolher se quer receber o produto em

casa ou se por outro lado prefere recolhê-lo na farmácia, no entanto convém ressaltar que estas opções são válidas apenas para MNSRM. Assisti, ainda, à apresentação da gama de suplementos alimentares provenientes da Pharma Nord - “BioActivo”. Tive ainda oportunidade de marcar presença numa formação dada pelo urologista Dr. Ricardo Patrão, patrocinada pela Menarini Portugal a propósito de um novo inibidor da fosfodiesterase tipo 5, o Spedra, indicado para casos de disfunção erétil.

14. Conclusão

Na minha opinião, faz todo o sentido que o final do MICF culmine com a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária pois, apesar do enorme conhecimento que adquirimos durante o curso na faculdade, nada se assemelha à dificuldade e complexidade do exercer da nossa profissão em ambiente real. Foi sem dúvida alguma um momento onde tive oportunidade de aplicar todos os meus conhecimentos teóricos de forma prática e consistente e representou o primeiro contacto com a realidade laboral em contexto de farmácia comunitária.

Este estágio permitiu familiarizar-me com a maior parte dos procedimentos praticados nas farmácias o que veio corroborar a complexidade e a multidisciplinaridade que a profissão obriga. O farmacêutico para além de ter que estar em constante atualização, tem de ser versátil visto que para além dos conhecimentos técnicos e científicos, carece de conhecimentos de índole humana, ética, contabilística e de gestão.

As expectativas que tinha foram cabalmente superadas bem como amplamente atingidos os objetivos traçados, pelo que este estágio contribuiu incontornavelmente para o meu crescimento pessoal e profissional. Penso ter desenvolvido competências essenciais no desempenho da prática da profissão farmacêutica. Não poderia terminar sem agradecer a oportunidade concedida pela Dra. Lucília e agradecer a todo o *staff* pois acolheram-me com bastante carinho e assumiram um papel pedagógico. Senti que pertencia à equipa e esse ambiente foi sem dúvida preponderante para que pudesse desenvolver todas as competências que penso ter desenvolvido. Enaltecer ainda a instituição UBI e os docentes do MICF que foram preponderantes na preparação adequada daqueles que representam o futuro da nossa profissão.

Concluirei, afirmando que o presente estágio me fez valorizar, ainda mais, o papel que o farmacêutico desempenha na sociedade atual e sentir um enorme orgulho na profissão.

15. Bibliografia

- [1] Santos H, Cunha I, Coelho P, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 2009.
- [2] INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Legis Farm Compil 2007.
- [3] INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 176/2006 (Estatuto do medicamento) (Portugal) 2006:1-250.
- [4] INFARMED. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Legis Farm Compil 2004:1-2.
- [5] INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 15/93, De 22 De Janeiro. Diário Da República, 1ª Série 1991;18:234-52.
- [6] Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 54/2013. Diário Da República 2013:2254-7.
- [7] INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legis Farm Compil 2004.
- [8] INFARMED. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Legis Farm Compil 2015.
- [9] Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos 1998:1-9.
- [10] INFARMED. Portaria n.º 137-A/2012. Legis Farm Compil 2015.
- [11] Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº48-A/2010 2010:2-15.
- [12] INFARMED. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Diário Da República 2015.
- [13] Parlamento Regulamentar Europeu. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed 2005:1-45.
- [14] Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007. D Da Repub 2007:10-2.
- [15] Ministério do Ambiente do Ordenamento do Território e do Desenvolvimento Regional. Decreto-Lei n.º 198/2008 de 8 de Outubro. Diário Da República 2008;195:594-606.
- [16] Diário da República. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de Outubro 2010:4679-727.
- [17] Comissão Europeia. Directiva 2006/141/CE da Comissão de 22 de Dezembro de 2006. J Of Da União Eur 2006;L 401:1-33.
- [18] Diário da República. Decreto-Lei nº217/2008 de 11 de Novembro 2008.
- [19] MINISTÉRIO DA AGRICULTURA DDREDP. Decreto-Lei n.º 53/2008 2008.
- [20] Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de Outubro. Diário Da República 2009:8106-215.
- [21] Infarmed GJ e C. Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho. Legis Farm Compil 2009.
- [22] Europeu P. Directiva 2007/47/CE do Parlamento Eurpeu do Conselho de 5 de Setembro de 2007. J Of Da União Eur 2007:21-55.
- [23] INFARMED. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Legis Farm Compil 2007:3-4.
- [24] Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma Da Direção Geral Saúde 2011;026/2011:1-14.
- [25] Direcção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus 2011:1-13.
- [26] Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Norma Da Direcção Geral Da Saúde 2015:1-17.
- [27] INFARMED. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro. Legis Farm Compil 2010.
- [28] Ministério da Saúde. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho -. Diário Da República, 1ª Série-B 2004;129:3441-5.
- [29] INFARMED. Portaria n .º 769 / 2004 , de 1 de Julho 2004:4-7.
- [30] Ministério da Saúde. Despacho n.º 18694/2010. Diário Da República 2010;2:61028-9.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1.Introdução

O MICF finda com a necessidade obrigatória de um estágio curricular cujo principal objetivo passa por reforçar e complementar a componente teórica e o qual poderá ser exclusivamente no âmbito da farmácia comunitária ou repartido pela farmácia comunitária e farmácia hospitalar. Pessoalmente optei por fazer ambos os estágios numa tentativa de ficar mais por dentro de duas realidades laborais totalmente diferentes, incrementando a versatilidade que, a meu ver, a profissão obriga. Tendo já alguma informação relativamente ao funcionamento dos Serviços Farmacêuticos (SF) hospitalares em contexto nacional, resultado do estágio observacional, optei por ingressar no programa Erasmus+. Assim sendo, do dia 1 de maio a 31 de julho de 2016 tive oportunidade de realizar um estágio curricular no Azienda Ospedaliero - Universitaria Careggi (AOUC) um hospital de renome localizado na emblemática cidade de Florença.

O contacto com uma realidade e cultura diferentes da nossa, ter noção que estaria a sair da zona de conforto e o saber que iria crescer tanto pessoal como profissionalmente foi, essencialmente, o que me moveu. Adicionalmente é de frisar a importância dada à internacionalização da formação académica num panorama onde a concorrência e exigência são cada vez maiores e em que pequenos pormenores podem fazer a diferença.

O presente relatório pretende espelhar, de forma sumária, a minha experiência e aproveitarei para partilhar as atividades realizadas bem como os conhecimentos assimilados durante este período. Debruçar-me-ei sobre a forma como funcionam e são articulados os SF em Itália, mais especificamente na região da Toscana a qual alberga entre outras, a cidade de Florença.

2. Enquadramento Legislativo dos Serviços Farmacêuticos Italianos

Itália, situada no sul da Europa, é composta por mais de 60 milhões de habitantes e desde a assinatura da constituição em 1948 encontra-se subdividida em 20 regiões. A autoridade responsável pela regulação de medicamentos é a *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) e é um órgão público que opera autonomamente e de forma transparente de acordo com o critério basilar “Custo-efetividade” encontrando-se sobre direção do Ministério da Saúde e sob vigilância do Ministério da Saúde e da Economia. Em termos organizacionais encontra-se subdividido em cinco departamentos e uma área administrativa das quais destaco a “*Area Strategia e Politiche del Farmaco*” que se responsabiliza por determinar, assente num modelo de negociação com as indústrias farmacêuticas, o preço dos medicamentos comparticipados pelo *Servizio Sanitario Nazionale* (SSN). Assim sendo, poder-se-ão dividir os medicamentos, com base no reembolso, em três grandes classes [1]:

- ✓ Classe A: Medicamentos considerados essenciais, destinando-se essencialmente a patologias crónicas que são reembolsados pelo SSN totalmente ou parcialmente. São distribuídos por farmácias ou hospitais e o nível de reembolso varia regionalmente;
- ✓ Classe C: Medicamentos pagos na totalidade pelo utente, salvo raras exceções, utilizados em patologias leves ou consideradas menores e que por isso não são considerados essenciais;
- ✓ Classe H: Medicamentos distribuídos apenas em meio hospitalar e cujo embargo financeiro recaí integralmente sobre o SSN.

O SSN é aplicável aos cidadãos italianos e residentes, proporcionando-lhes um acesso a cuidados de saúde praticamente gratuito ou envolvendo um baixo custo. É ainda de referir que para trabalhar como farmacêutico hospitalar é necessário tirar uma especialidade de 4 anos o que contrasta claramente com a realidade portuguesa.

3. Caraterização do AOUC

3.1 Localização geográfica, espaço físico e horário de trabalho dos SF

A cidade de Florença, capital e maior cidade da região da Toscana, conta com mais de 1 milhão de habitantes e goza de uma rede de hospitais da qual consta o centenário AOUC. Edificado em 1914 o AOUC localiza-se no nordeste de Florença no largo de *Brambilla*. Instituição que emprega mais de 5300 funcionários, alberga mais de 1400 camas e está integrado com a Universidade de Florença.

Os SF do AOUC encontram-se localizados no piso -1 e, em termos logísticos, podem-se distinguir as diferentes áreas:

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- ✓ Armazém;
- ✓ Zona de receção e conferência de encomendas;
- ✓ Gabinete responsável pela distribuição;
- ✓ Laboratório galénico para preparações estéreis;
- ✓ Laboratório galénico para preparações não estéreis;
- ✓ Farmacovigilância;
- ✓ Nutrição parental (TPN);
- ✓ Dispositivos médicos (DM);
- ✓ *Unità Farmaci Antiblastici* (UFA);
- ✓ Ensaio clínicos;
- ✓ Serviços administrativos;
- ✓ Gabinetes dos diferentes farmacêuticos;

Os SF do AOUC funcionam na sua plenitude de segunda a sexta-feira, das 07:30h às 19:00h. Relativamente a sábado e de modo a garantir o correto e normal funcionamento dos SF é imperativa a presença de um técnico e de um farmacêutico. Domingo é o único dia em que os SF estão fechados, estando, todavia, disponível um farmacêutico pronto a deslocar-se aos SF em casos de emergência.

3.2 Recursos Humanos

Os SF do AOUC liderados pelo Diretor Técnico Dr. Roberto Banfi são constituídos por uma equipa pluridisciplinar que engloba:

- ✓ Farmacêuticos;
- ✓ Enfermeiros pertencentes aos UFA;
- ✓ Administrativos;
- ✓ Técnicos.

No decorrer do estágio, tive oportunidade de lidar praticamente com todo o *staff* o qual me acolheu de forma irreprensível e tentou ao máximo familiarizar-me com todos os processos envolventes nos SF do hospital. A principal barreira, que tive de tentar sobrepor diariamente, foi a língua na medida em que dominava pouco o italiano e infelizmente o nível de inglês de muitos dos trabalhadores era relativamente baixo. É de realçar que os SF do AOUC se responsabilizam pelo cumprimento metódico de todos os processos que ocorrem nos SF.

4. Organização e Gestão dos SF

4.1 Aprovisionamento

Até ao ano de 2011 cada hospital responsabilizava-se, individualmente, por fazer a sua própria encomenda a qual chegava aos SF e era distribuída pelos inúmeros técnicos que trabalham nos SF do AOUC. Este *modus operandi*, para além de carecer de um elevado número de pessoal e que resultava num ambiente laboral mais sobrecarregado implicava ainda a obtenção de piores preços. Assim, e assente numa perspetiva “lean system” verificou-se uma alteração na dinâmica de atuação por forma a racionalizar tanto esforços como recursos. O “lean system” baseia-se em várias ferramentas e conceitos entre os quais o “Kaizen” que significa melhoria contínua através da constante análise e no fundo visa, através de uma perspetiva flexível, diminuir o desperdício e incrementar a qualidade e produtividade.

Desde de 2003 que o processo de aprovisionamento se inicia com o “Tender”, concursos mediados pela AIFA e que consistem na negociação de preços de medicamentos e produtos de saúde diretamente com indústrias farmacêuticas [2]. Anualmente os hospitais têm que fornecer uma previsão quantitativa dos produtos de saúde, fundamentada no consumo que se perspetiva. O valor requisitado, anualmente, poderá variar até 20% desde que devidamente justificado. Atualmente e com base nestas previsões quantitativas o *Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale - Magazzino Area Vasta (ESTAR-MAV)* é uma entidade pública que se responsabiliza por armazenar os diferentes produtos de saúde e medicamentos e ainda pelo seu posterior transporte para os hospitais da região da Toscana. Assim sendo, todos os hospitais da região realizam a encomenda diretamente ao ESTAR-MAV o qual entrega igualmente a um ritmo diário os produtos requisitados se a encomenda for feita até 12:00h do dia anterior, ou dois dias depois se for feita depois dessa hora. Mediante a solicitação de determinada requisição manual cabe ao farmacêutico fazer a sua validação através da confirmação do nome do produto, da quantidade solicitada, dosagem, presença de carimbo e assinatura do médico prescriptor, identificação da enfermaria que solicitou o pedido e finalmente a confirmação da data de emissão [3]. Poder-se-á dar o caso da encomenda ter carácter urgente e, nessa situação, o pedido terá de ser feito via FAX e perante disponibilidade a entrega é feita no prazo de 2 horas.

No AOUC cada “Reparto”, isto é, enfermaria tem autonomia para solicitar a encomenda de produtos de saúde por forma a suprir as diferentes necessidades. Cabe aos SF analisar os pedidos dos vários “repartos” e aceitar, rejeitar ou alterar as encomendas, validando assim uma encomenda diária que terá que ser feita até às 12:00h.

A grande fatia das encomendas chega ao hospital e vai diretamente para as enfermarias onde as enfermeiras se encarregam de a arrumar, numa sala própria, especifica para cada enfermaria. Esta alteração veio alterar profundamente a dinâmica de trabalho e diminuir o

número de técnicos a trabalhar nos SF, resultando num aglomerado de técnicos a trabalhar no ESTAR-MAV.

Os citotóxicos são armazenados diretamente nos UFA onde diariamente sofrem reconstituição por forma a suprir os diferentes esquemas terapêuticos personalizados dos doentes oncológicos. Finalmente, psicotrópicos, estupefacientes, alguns DM, fármacos para hemofílicos e arsenal de fármacos de emergência encontram-se armazenados e organizados no armazém dos SF com base no critério ATC. Segue-se um esquema que pretende resumir o que foi referido.

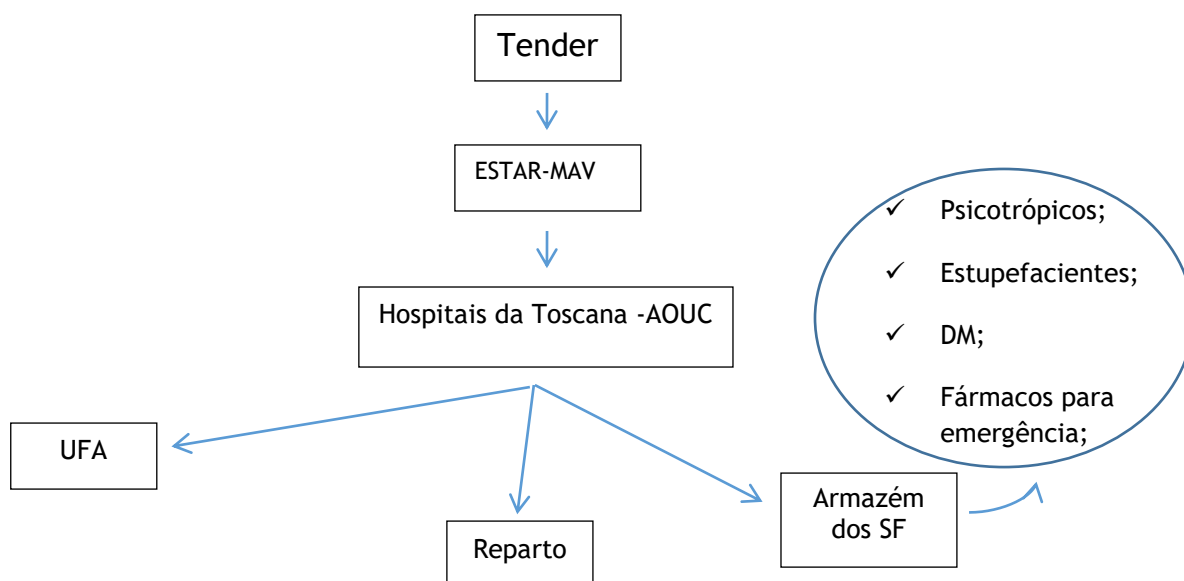


Figura 1: Aprovisionamento dos SF do AOUC.

4.2 *Prontuario Terapeutico Ospedaliero e Prontuario Terapeutico de Area Vasta*

Atualmente o arsenal terapêutico disponível é demasiadamente vasto, impondo-se a necessidade de escolher racionalmente as melhores opções para as diferentes situações clínicas. Em Portugal distingue-se a existência do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) o qual pretende ser um documento orientador que para além de elencar os medicamentos disponíveis e passíveis de utilização em meio hospitalar traduz ainda escolhas seletivas perante a panóplia de opções existentes.

Em Itália a situação contrasta com o panorama vigente no nosso país onde não existe um prontuário nacional mas um prontuário específico por região. A região da Toscana subdivide-se em três “Area Vasta” a região nordeste, sudoeste e a central que engloba a cidade de Florença. Cada uma das “Areas Vastas” possui um *Prontuario Terapeutico Area Vasta* (PTAV) próprio o qual é adotado por todos os hospitais pertencentes a essa zona. No entanto e tendo por base as diferenças expectáveis dos diferentes hospitais, o PTAV servirá de base para a

criação do *Prontuario Terapeutico Ospedaliero* (PTO), um prontuário próprio e específico para cada hospital. Assim o PTO é responsável por enumerar todos os fármacos e agentes terapêuticos passíveis de utilização nesse mesmo hospital para além de explorar as respetivas monografias. Adicionalmente e à imagem do nosso país, para além de enumerar as diferentes opções, o PTO funciona ainda como instrumento capaz de guiar o médico na escolha e prescrição racional de medicamentos.

A elaboração do PTO é levada a cabo pela *Commissioni Terapeutiche dei Farmaci* tendo por base critérios como, o preço do medicamento e a avaliação do risco e benefício. Regra geral as diferenças entre os PTO da mesma região são mínimas, residindo a principal diferença na utilização diferenciada de antibióticos. Na minha ótica, faz todo o sentido que assim seja na medida em que não só é tida em conta a incidência regional de resistências a antibióticos como ainda se trabalha no sentido de controlar e racionalizar a dispensa deste grupo de fármacos atenuando o aparecimento e agravamento de resistências.

4.3 Sistema e Critérios de aquisição

Cada hospital tem um PTO o qual é meticolosamente selecionado e revisto pela “Commissione Terapeutica Ospedaliera” tendo por base o PTAV da região. Assim, com base no PTAV e ainda no histórico de consumo do ano transato é feita uma previsão do que se vai consumir anualmente a nível hospitalar. Tal como havia referido anteriormente, as encomendas são efetuadas ao ESTAR-MAV e transportadas diariamente para o AOUC tolerando-se uma variação até os 20% em relação à previsão feita no início do ano, desde que devidamente justificada. Poder-se-á dar o caso da requisição de produtos de saúde não presentes no PTAV perante o preenchimento de um anexo específico e desde que este seja validado pelo farmacêutico. Adicionalmente, um médico poderá ter que solicitar um medicamento não registado em Itália desde que seja validado pelo farmacêutico e desde que o objetivo terapêutico faça parte das indicações terapêuticas no país onde o fármaco já foi aprovado. Para esse efeito o pedido deverá ser enviado para o ministério de saúde onde deve constar:

- ✓ Nome do medicamento solicitado e forma farmacêutica;
- ✓ Identificação da empresa responsável pela produção;
- ✓ Titular da AIM;
- ✓ Declaração que comprove a autorização do produto no país em questão;
- ✓ A quantidade requerida, especificando que corresponde ao mesmo tratamento terapêutico e que nunca ultrapasse os noventa dias;
- ✓ Justificação para utilização do medicamento não autorizado;
- ✓ Declaração de total responsabilidade sob a utilização do fármaco [4].

4.4 Receção e Conferência dos produtos adquiridos

Diariamente às 08:00h chega a encomenda relativa ao dia anterior a qual é transportada por funcionários do ESTAR-MAV. A encomenda é deixada num local próprio da farmácia o qual tem ligação direta ao exterior por forma a facilitar a receção. Cada encomenda é acompanhada por um documento onde consta a descrição completa dos produtos e onde são discriminados quantitativamente e qualitativamente o - “Documento di transporte” (DDT).

Após a receção, o próximo passo é a conferência da encomenda por parte de um técnico, o qual mediante a verificação dos seguintes parâmetros rubrica o DDT:

- ✓ Consonância do destinatário;
- ✓ Integridade das embalagens;
- ✓ Data de validade;
- ✓ Quantidades pedidas igualarem as quantidades enviadas;
- ✓ Cumprimento das condições de transporte [5].

4.5 Armazenamento

Após a receção e conferência da encomenda o próximo passo é o correto armazenamento dos diferentes produtos de saúde respeitando as condições específicas de armazenamento. Até 2011 a encomenda passava obrigatoriamente pelo armazém dos SF, no entanto, atualmente e após as mudanças instauradas, grande parte da encomenda vai diretamente e de acordo com o solicitado para os vários serviços do hospital. Cada serviço dispõe de uma sala própria dotada de um frigorífico com temperatura a variar entre os 2º e os 8ºC destinado ao armazenamento de produtos lábeis e ainda gavetas deslizantes destinadas aos restantes produtos, sendo que todos eles estão devidamente organizados por DCI.

Todavia alguns produtos de saúde são guardados no armazém dos SF nomeadamente alguns DM, a maior parte destinados a situações de emergência. Adicionalmente alguns medicamentos também eles para utilização urgente encontram-se no armazém e estão organizados por ATC e por ordem alfabética de princípio ativo. Relativamente aos citotóxicos, estes são enviados, armazenados e mais tarde reconstituídos nos UFA por forma a garantir a manutenção de um circuito fechado. Finalmente e por questões de segurança os psicotrópicos e estupefacientes estão guardados num cofre dentro de uma sala à qual tem acesso apenas pessoal devidamente autorizado.

5. Distribuição

A distribuição é uma das inúmeras tarefas que se realizam em contexto hospitalar e é um dos processos com maior visibilidade no circuito do medicamento. Consiste essencialmente em assegurar a terapêutica prescrita ao doente através da escolha correta do medicamento, da dosagem, da quantidade e ainda da forma farmacêutica. Em Portugal esta é uma das várias tarefas dos SF e distinguem-se várias formas de distribuição nomeadamente a distribuição tradicional, em ambulatório, por níveis e individualizada. Contrariamente ao que se assiste no AOUC em que a distribuição segue um modelo “Clássico-*Reparto*” preconizado pelas enfermeiras.

5.1 Distribuição clássica-*reparto*

Consoante as necessidades e prescrições de determinada enfermaria fazem-se encomendas que após validação por parte dos SF são requisitadas ao ESTAR-MAV. Posteriormente, a encomenda é enviada para o AOUC onde os técnicos se responsabilizam pelo seu transporte para a enfermaria que a solicitou. Cabe à enfermeira responsável pelo serviço receber a encomenda, conferir a sua integridade e validade e finalmente armazená-la. Todas as enfermarias, para além da sala de armazenamento que referi, possuem um computador munido de um *software* que alberga os esquemas terapêuticos de todos os doentes admitidos nessa mesma enfermaria. Contrariamente ao que se assiste em contexto nacional, cabe às enfermeiras preparar e posteriormente administrar a medicação. À medida que o processo vai sendo consumado é da responsabilidade da enfermeira introduzir no sistema informático a confirmação de que a administração foi realizada. Convém realçar ainda que estão estipulados prazos de administração e que estes devem ser cumpridos de forma taxativa. Saliente-se ainda que compete aos SF fazer rotineiramente uma inspeção aos armazéns das diferentes enfermarias com intuito de verificar as condições de armazenamento, os valores de *stock* e os prazos de validade. A meu ver, a única falha que descortinei foi o facto de os *stocks* não estarem informatizados o que poderá acarretar problemas.

5.2 Distribuição a doentes em regime ambulatório - *Farmacia di continuità*

Para além da farmácia interna, muitos hospitais possuem adicionalmente uma *Farmacia di continuità* que, na prática e em termos de funcionalidade, se assemelha bastante a uma farmácia comunitária com algumas nuances. A *Farmacia di continuità* do AOUC encontra-se num edifício perto da entrada principal, com direção e *staff* diferentes dos SF encontrando-se aberta ao público de segunda a sexta-feira das 08:30h às 15:30h. O objetivo é a dispensa gratuita de medicamentos a:

- ✓ Doentes que acabaram de receber alta hospitalar;
- ✓ Doentes crónicos onde se destacam principalmente doentes portadores de Hepatite B, C e HIV;

- ✓ Doentes que apresentem receita médica proveniente de um especialista pertencente ao AOUC [6].

Convém referir que, ao contrário do que se passa em Portugal, somente os especialistas de cada ramo médico estão aptos a receitar medicamentos relativos a essas mesmas áreas.

Exploremos, agora, o real funcionamento da *Farmacia di continuità*: o utente chega, retira uma senha e aguarda até que chamem o seu número sendo posteriormente atendido especificamente por um dos farmacêuticos que ocupam uma das cinco cabines da *Farmacia di continuità*. A próxima fase passa pela apresentação do cartão de saúde e da receita a qual terá que ser proveniente do AOUC. Verificada a validade da receita, cabe ao farmacêutico recolher os medicamentos solicitados que se encontram na parte de trás da *Farmacia di continuità* devidamente organizados por DCI. Visto que a maioria dos utentes vem solicitar a sua medicação crónica, inicialmente cabe ao farmacêutico perceber se é a primeira vez que o regime terapêutico foi imposto ou não, modulando o atendimento com base nesse fator. Posteriormente o utente é informado quanto à correta forma de adesão ao regime terapêutico dando ênfase a fatores como, posologia, forma de administração, possíveis efeitos secundários entre outros pontos que o farmacêutico ache conveniente. No final o farmacêutico deve escrever a informação nas embalagens, fazer um resumo do que foi dito e revelar-se disponível para esclarecer qualquer dúvida. Cada embalagem contém uma etiqueta que terá que ser anexada impreterivelmente à receita por questões de reembolso. No caso de o tratamento ser de longa duração e incluir um número elevado de embalagens poder-se-á optar por não dispensar a totalidade das embalagens, bastando para esse efeito fotocopiar a receita e anexar a etiqueta à cópia que fica guardada na FC, ficando o utente na posse da receita original o que lhe permitirá, mais tarde, fazer o levantamento do resto da sua medicação.

Saliento ainda o *software* que suporta toda esta atividade e que é responsável por acompanhar o número total de atendimentos, o número de atendimentos por farmacêutico, o tempo despendido em média por atendimento, entre outras informações que permitem inferir se a equipa está a trabalhar ao elevado ritmo que o avultado número de utentes diários assim o exige. É ainda de frisar o papel do único técnico que trabalha na FC cuja principal função passa por fazer um levantamento diário das receitas dispensadas por forma a encomendar o mesmo e igual número de medicamentos. Pessoalmente, acho que a FC funciona de forma exímia e a única falha parece-me ser relativa à necessidade de introdução manual dos medicamentos dispensados nesse mesmo dia, processo esse que podia ser abolido se a informação estivesse devidamente informatizada.

5.3 *Magazzino* - Doentes com problemas do foro hematológico

Doentes que padeçam de problemas do foro hematológico dirigem-se aos SF do AOUC por forma a recolher a sua medicação. Os SF têm um gabinete próprio que se responsabiliza pela aquisição e dispensa deste género de produtos. Neste mesmo compartimento, localizado junto ao local de distribuição, os doentes que apresentem uma receita médica serão abordados especificamente por um farmacêutico. Seguidamente é verificada a validade e autenticidade da receita, cabe ao farmacêutico prestar o correto aconselhamento através do fornecimento de conceitos chave. Regra geral são doentes que já estão habituados a este regime terapêutico na medida em que representa uma medicação para toda a vida. O atendimento finda, assemelhando-se ao funcionamento da FC, com o anexo da etiqueta proveniente da embalagem do medicamento à receita a qual será devidamente arquivada.

5.4 Medicamentos sujeitos a controlo especial - Psicotrópicos e Estupefacientes

A utilização de psicotrópicos e estupefacientes está sujeita indubitavelmente a um regime de controlo especial e consequentemente mais exigente. Assim e perante a necessidade deste género de produtos cabe ao médico prescritor preencher uma receita específica - modelo 524 - a qual deve incluir taxativamente a dosagem, forma farmacêutica e quantidade pretendida. Saliente-se ainda que cada receita deverá incluir um e um só medicamento. Posteriormente e após o envio da receita para os SF, cabe ao farmacêutico analisar a receita e verificada a sua validade e autenticidade o próximo passo consiste na sua dispensa. Antes da dispensa a receita é assinada e datada por parte do farmacêutico e procede-se à cópia da receita. O duplicado acompanhará o técnico que para além de o assinar está incumbido de executar o transporte do fármaco até ao serviço que solicitou o fármaco em questão.

Para além do processo de dispensa ser substancialmente diferente dos demais, também o controlo é mais restrito. Para esse efeito o AOUC tem um documento específico em formato físico, o que me surpreendeu, onde é registado o balanço dos psicotrópicos e estupefacientes o - "*Stupefacenti e Sostanze Psicotrope registro di entrata e uscita*" [7]. Aqui são registadas as substâncias e quantidades dispensadas, data da dispensa e assinatura do responsável pelo serviço requerente. Adicionalmente é imperativo a anotação do *stock* devidamente atualizado para que no final do dia um farmacêutico possa comparar os valores de *stock* anotados no documento com o que realmente existe e certificar-se que os números coincidem.

5.5 *Unità Farmacia Antiblastici* (UFA) - fármacos citotóxicos e monoclonais

Uma das áreas cujo funcionamento mais me surpreendeu pela sua qualidade e funcionamento ímpar foi a UFA. Devido ao risco inerente deste género de fármacos a dinâmica de trabalho está assente num circuito fechado regido por regras e cuidados muito específicos. Diariamente são preparados inúmeros esquemas terapêuticos de carácter personalizado com prazos estritamente estipulados os quais têm que ser taxativamente cumpridos. Assim e após a preparação e acondicionamento em sacos as enfermeiras são responsáveis por colocar esses mesmos sacos em carrinhos próprios para transporte. Consoante os prazos supracitados um técnico toca a campainha da UFA, pois recorde-se que o compartimento está fechado por forma a cumprir todas as obrigações relativas ao manuseamento deste género de substâncias, e transporta o carrinho até ao respetivo serviço. Todos os recipientes com fármaco são acompanhados de um documento de entrega o qual terá que ser imperativamente rubricado pelo enfermeiro do serviço que o recebe.

6. Produção

A industrialização da produção de medicamentos veio retirar algum relevo à produção executada em meio hospitalar, no entanto esta tem ainda a sua quota-parte de importância. Podemos definir o setor dos SF hospitalares onde é efetuada a preparação de formulações de medicamentos como - farmacotecnia. Esta assume particular importância na formulação de medicamentos que não se encontrem no mercado bem como na personalização terapêutica que muitas vezes se apresenta como essencial.

No AOUC são várias as áreas que concernem à farmacotecnia tais como a UFA, os laboratórios de galénica e o laboratório TPN. É ainda de realçar a necessidade obrigatória destas diferentes áreas serem chefiadas especificamente por farmacêuticos.

6.1 Preparação da Nutrição Parentérica

A nutrição consiste na ingestão, digestão e metabolização de substâncias bioquímicas - os nutrientes - em proporções tais que permitam a normal morfologia e funcionamento das estruturas subcelulares e celulares e o adequado desenvolvimento e maturação. Existem situações específicas em que se torna imperativa a utilização de nutrição artificial quer por via entérica recorrendo a uma sonda quer por via parentérica. A nutrição parentérica é menos fisiológica que a nutrição entérica e, portanto, restringe-se a situações que resultem na obstrução ou mau funcionamento do tubo digestivo. Assim sendo, a nutrição parentérica consiste na introdução de vários nutrientes essenciais recorrendo a uma infusão intravenosa (IV) em veia central para substâncias cuja osmolaridade seja superior a 800 mOsm/L e numa veia periférica para soluções de osmolaridade inferior a 800 mOsm/L. É de frisar que as bolsas nutricionais preparadas na TPN são adaptadas ao perfil fisiológico do doente.

Relativamente às instalações podemos distinguir um laboratório próprio para formulação de bolsas de nutrição, equipado com duas câmaras de fluxo laminar horizontal munidas com

filtro HEPA. Antes de entrar no laboratório existe uma pequena sala cujo objetivo é proporcionar aos técnicos um local para se equiparem convenientemente antes de darem entrada no laboratório cujo ambiente tem que ser impreterivelmente, por razões de segurança, estéril. Existe ainda um gabinete ocupado por farmacêuticos com dois computadores equipados com o programa ABAXMIX cujo principal propósito passa por calcular o valor exato da quantidade específica de cada nutriente, permitindo ainda ter acesso às diferentes terapias parentéricas de todos os doentes. Constata-se ainda a existência de um amplo armazém que alberga todo o material e matérias-primas necessárias à correta formulação destas bolsas nutricionais.

Relativamente à produção propriamente dita esta inicia-se com a solicitação via FAX por parte de uma enfermaria. Podemos distinguir dois tipos de modelos, um específico para neonatais e outro para adultos. Regra geral quando estamos perante doentes adultos o pedido é enviado com a opção de apenas cessar-se a terapia após notificação e se assim for, até indicação contrária, diariamente a bolsa nutricional é preparada. O mesmo já não se verifica para o caso de doentes neonatais, visto ser uma subpopulação bem mais suscetível e cuja situação e exigências nutricionais poderão alterar-se num ápice. Assim, para este grupo específico de doentes o pedido deverá ser realizado a um ritmo diário [8]. O laboratório está equipado com o aparelho SIFRAMIX o qual possibilita o total acesso às terapias cuja preparação foi solicitada. Desta forma os técnicos responsáveis pela produção têm acesso, no local de produção, aos pedidos devidamente validados pelo farmacêutico o que por um lado garante total comodidade e por outro diminui amplamente as hipóteses de contaminações.

Poder-se-á dar uma de duas situações, o doente é novo e é necessário proceder-se à criação de uma ficha ou já tem uma ficha criada. Aquando da criação de uma ficha esta é arquivada numa capa de cartão a qual é específica para cada doente. Concluído o cálculo da quantidade dos diferentes nutrientes com recurso ao programa ABAMIX envia-se a formulação para o SIFRAMIX, o qual está no laboratório, e imprime-se uma etiqueta e ficha específica para a terapia em questão. A etiqueta é anexada à bolsa que servirá para a preparação da nutrição parentérica e a qual será colocada num compartimento com porta dupla com conexão ao laboratório. O sistema de duas portas apenas permite a abertura de uma de cada vez possibilitando ao farmacêutico colocar a bolsa, fechar a porta e só posteriormente a outra poderá ser aberta por técnicos para procederem à preparação. No caso de o doente já possuir ficha criada e a terapia for a mesma cabe ao farmacêutico certificar e garantir a sua validade e enviar ao SIFRAMIX seguindo-se depois o mesmo protocolo de produção. A parte final consiste no acondicionamento e transporte para os respetivos serviços requerentes por parte de técnicos. Adicionalmente distingue-se a existência de sacos *standard* os quais como o próprio nome indica têm formulações pré-definidas e são adquiridos diretamente à indústria. As requisições destes sacos seguem o percurso normal: solicitação por parte de uma enfermaria, validação por parte do farmacêutico, requisição ao ESTAR e envio para o AOUC.

Convém ainda salientar que, e por uma questão de controlo, o primeiro e o último saco são enviados para a microbiologia por forma a verificar o nível de contaminações. A dinâmica de trabalho e o controlo desse mesmo trabalho deve ser meticoloso pois estamos a falar de preparações utilizadas para neonatais e doentes que normalmente se encontram em situações bastante suscetíveis.

6.2 Reconstituição de citotóxicos e anticorpos monoclonais

A abordagem terapêutica para doenças antineoplásicas poderá passar pela radioterapia, cirurgia, quimioterapia, utilização de anticorpos monoclonais ou inclusive a junção das várias alternativas referidas. Em Itália, desde 2000 trabalha-se no sentido de centralizar a produção de anticorpos monoclonais e citotóxicos por forma a diminuir as perdas e ao mesmo tempo rentabilizar o processo.

O AOUC possui uma unidade própria onde produz, maioritariamente através da reconstituição, anticorpos monoclonais e citotóxicos - UFA. Relativamente ao *staff* poder-se-ão distinguir 2 farmacêuticos com especialidade em farmácia hospitalar. Adicionalmente trabalham enfermeiras e técnicos os quais se responsabilizam pela etapa de produção e ainda dois operadores sanitários que garantem a total limpeza da unidade.

A toxicidade inerente a este género de substâncias obriga o seguimento cuidadoso de protocolos rigorosos e restringe o acesso a grávidas, mães a amamentar ou pessoas que já tenham sido submetidas a tratamentos de quimioterapia. Logisticamente a UFA é constituída por três zonas com diferentes níveis de segurança as quais estão separadas por portas de vidro automáticas. A entrada na UFA está dependente da autorização de abertura interna por parte de uma enfermeira após a utilização de uma campainha. Após a entrada é imperativa a utilização de proteção para calçado e cabelo por forma a evitar contaminações. Na mesma zona, mais a frente localiza-se a zona de receção na qual permanecem as formulações prontas a serem transportadas. Lateralmente encontra-se ainda uma pequena sala destinada ao convívio e momentos de pausa por parte dos trabalhadores. A segunda zona é uma sala com 3 computadores destinados à utilização por parte dos farmacêuticos. A terceira e última zona é a área destinada à manipulação na qual se distinguem 4 salas hermeticamente fechadas, das quais apenas se encontram em funcionamento 3, próprias para manipulação bem como um pequeno armazém onde estão guardados os fármacos que posteriormente irão ser reconstituídos. Ainda nesta última zona encontram-se 3 bancas nas quais se colocam os protocolos e os fármacos para posterior manipulação. Relativamente às 3 salas fechadas todas estão equipadas com câmara de fluxo laminar e cada uma destina-se especificamente à:

- ✓ Preparação de anticorpos monoclonais;
- ✓ Preparação assistida de citotóxicos com recurso à utilização do “*Compound System Diana Oncoplus*”;

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- ✓ Preparação manual de citotóxicos, onde trabalham sempre dois técnicos, um executa a manipulação e o outro monitoriza o trabalho. Envolve preparações de maior risco e volume como a manipulação do paclitaxel, ciclofosfamida e doxorubicina.

No AOUC, neste âmbito, trabalha-se com 2 *softwares* o “LOGOTANTA” utilizado em doenças oncológicas do foro hematológico e o “ONCOSYS” para os restantes casos. Os dois programas são responsáveis por albergar todos os protocolos relativos aos esquemas terapêuticos que foram previamente aprovados pelos farmacêuticos. Assim, após o diagnóstico cabe ao médico escolher um dos esquemas terapêuticos, o qual é enviado para a UFA para posteriormente ser aprovado por parte dos farmacêuticos. Poder-se-á dar o caso de o médico achar necessária a utilização de um esquema terapêutico não incluído nos programas e neste caso é imperativa a apresentação de justificação a qual irá ser analisada e discutida com os farmacêuticos da UFA. Mediante aceitação cabe ao farmacêutico proceder à introdução do protocolo no respetivo *software*.

Diariamente após a aprovação do esquema por parte dos farmacêuticos são impressos 3 documentos:

- ✓ Rótulo - a colocar na formulação o qual possui: identificação da UFA, nome e data de nascimento do doente, número da preparação, serviço que solicitou o pedido, nome e concentração dos fármacos, volume da formulação, tipo de diluente utilizado, informação relativa à estabilidade do fármaco e ainda data e hora de preparação e administração;
- ✓ Protocolo do esquema terapêutico - o qual é dirigido às enfermeiras e pretende orientar a manipulação. Inclui informações como: nota de preparação, princípio ativo, dose, volume, diluentes utilizados, forma farmacêutica, rubrica do operador e farmacêutico, data e dados específicos do doente;
- ✓ Documento de transporte - o qual é anexado à preparação final e é transportado pelo técnico até ao respetivo serviço. Inclui informações como: diagnóstico, nome do médico e doente, esquema terapêutico, data, fármaco, volume, dose, tempo de infusão, rubrica do farmacêutico responsável pela validação.

Dependendo do custo e estabilidade das preparações distinguem-se dois grupos de fármacos, a secção A que consiste em fármacos preparados no dia anterior e a secção B os quais são preparados no próprio dia. Na UFA o horário das tarefas é preponderante e tem que ser meticolosamente cumprido. Assim, se o protocolo for validado até as 09:30h a preparação terá que ser feita antes das 10:30h, altura em que um técnico vem recolher as preparações. A última aprovação verifica-se às 14:30h e a última distribuição é as 16:00h. Na eventualidade de o esquema se destinar a uma administração antes das 10:30h a prescrição terá que ser aprovada no dia anterior por forma a garantir a sua preparação logo a partir das 07:00h.

Semanalmente, mais concretamente todas as terças-feiras, no AOUC regista-se o “Drug Day”. O que significa que neste mesmo dia procede-se à manipulação de fármacos de custo elevado com o objetivo claro de diminuir os desperdícios e conseqüentemente contribuir para uma rentabilização dos recursos.

Após a impressão dos documentos, os protocolos são transportados para a banca onde é feita inicialmente uma separação entre citotóxicos e anticorpos monoclonais. Cabe a uma enfermeira após conferir as doses dos esquemas terapêuticos recolher os sacos de formulação com o volume pretendido os quais poderão ser compostos por soro fisiológico ou glucosado consoante o tipo de diluente. O próximo passo é a colagem da etiqueta no saco de formulação e procede-se à recolha do número requerido de frascos de fármaco necessários à obtenção da concentração desejada. Reunido todo o material necessário à manipulação num recipiente metálico, o mesmo, após nova validação por parte do farmacêutico, é colocado na parte superior de um armário envidraçado com duas divisões. O armário possui uma dupla porta cujo objetivo é garantir que só se abre uma porta de cada vez e, concluída a manipulação, o saco é colocado na divisão inferior e sempre com a etiqueta voltada para baixo, cumprindo o protocolo vigente e contribuindo para a diminuição de eventuais erros.

Posteriormente à validação final é necessário embalar as formulações em sacos de plástico, os quais são devidamente selados e acompanhados do documento de transporte ficando definitivamente preparados para serem distribuídos para os diferentes serviços. No caso do princípio ativo ser fotossensível é necessário recorrer à utilização de um saco opaco próprio.

Relativamente ao aparelho “*Compound System Diana Oncoplus®*” este é constituído por um computador e por um sistema com uma morfologia em forma de “L” onde na parte lateral se coloca o saco da solução fisiológica e na parte superior o frasco do citotóxico. A enfermeira apenas tem que selecionar no sistema o citotóxico em questão e colocar a quantidade de solução necessária a retirar do frasco. Mediante as informações introduzidas a seringa que integra o aparelho retira a quantidade selecionada do citotóxico e insere-a no saco.

É de salientar ainda a rotatividade assistida a nível das tarefas preconizadas por parte das enfermeiras as quais alteram-se a um ritmo semanal. Relativamente à preparação de anticorpos monoclonais, referir a necessidade obrigatória do manuseamento de um princípio ativo de cada vez. Após o manuseamento de um princípio ativo, remove-se tudo da câmara, procede-se à desinfeção e aí sim poder-se-á trabalhar com um novo princípio ativo. Adicionalmente é ainda de notar a utilização de Amuchina (hipoclorito de sódio) no início e final do manuseio dos citotóxicos como forma de desinfeção.

Durante o meu estágio tive possibilidade de assistir e inclusive ajudar a executar todas as tarefas relativas à manipulação preconizada pelas enfermeiras e validação preconizada pelos farmacêuticos.

6.3 Laboratório Galénico

No AOUC distinguem-se dois laboratórios galénicos, um destinado a preparações estéreis e outro a preparações não estéreis. São produzidas adicionalmente preparações magistrais por farmacêuticos ou com a sua supervisão. É ainda de referir a formulação de preparações oficiais as quais seguem uma “Scheda tecnica della formulazione officinale” que inclui dados como o método de preparação, composição quantitativa e qualitativa, ensaios necessários e data de validade.

6.3.1 Preparações Estéreis

O AOUC possui um laboratório destinado à manipulação de preparações estéreis. Tal como o próprio nome indica a manutenção da esterilidade é crucial e, assim sendo, antes da entrada localiza-se um vestiário e um lavatório. O primeiro passo consiste na preparação do trabalhador para o ambiente estéril, através da utilização da bata, touca, proteção para sapatos e cabeça. Posteriormente o operador segue à risca o protocolo de higiene das mãos e consequentemente encontrar-se-á apto a manusear. Dentro do laboratório distingue-se a existência de um armário de alumínio o qual concerne todo o material estéril necessário. Primeiramente o trabalhador deverá recolher todo o material necessário à manipulação num tabuleiro de metal. Recolhido todo o material o operador entra na sala de manipulação onde se localiza uma câmara de fluxo laminar vertical na qual se verifica o manuseio e a formulação de preparações estéreis. O processo termina com o envio de uma amostra do que foi preparado para a secção da microbiologia por forma a atestar a esterilidade e avaliar os níveis de contaminação.

6.3.2 Preparações Não Estéreis

Adjacente ao laboratório destinado a preparações estéreis localiza-se o laboratório dedicado à produção de preparações não estéreis. Logisticamente conseguimos distinguir três zonas distintas:

- ✓ A primeira alberga a bancada tanto de preparação como de lavagem do material, assim como armários destinados ao armazenamento do material e embalagens necessárias à manipulação;
- ✓ Um gabinete onde estão devidamente organizados documentos, dos quais destaco dossiers com folhas de preparação, a farmacopeia e bibliografia útil no auxílio à manipulação;
- ✓ Um gabinete equipado com um computador o qual é utilizado na formulação e impressão de rótulos para as diferentes preparações requisitadas.

O presente laboratório conta com a liderança de um farmacêutico o qual é responsável por supervisionar o trabalho de três técnicas. Durante o meu estágio tive oportunidade não só de assistir, mas também de trabalhar neste laboratório e constatei que grande parte dos procedimentos estão à partida definidos e estes são apenas adaptados consoante as

quantidades solicitadas. A preparação mais frequente produzida foi o “*collutorio n.º 5*” o qual é direcionado a doentes oncológicos e visa tratar uma comorbilidade bastante recorrente em doentes sob regime quimioterápico - mucosite. Adicionalmente tive ainda possibilidade de preparar um xarope simples de fenobarbital a 0,3%. É de ressaltar a necessidade obrigatória do preenchimento de uma folha de preparação a qual inclui dados como: o nome da preparação, a quantidade, validade, matérias-primas utilizadas e ainda com o rótulo anexado. Relativamente ao rótulo o mesmo deve incluir as seguintes informações: a identificação do hospital e da preparação, matérias-primas e quantidades utilizadas, número da preparação, nome do farmacêutico que validou a preparação e ainda eventuais precauções necessárias. É ainda de frisar que no caso de incluir uma substância psicotrópica ou estupefaciente é obrigatória a menção ao decreto-lei que regula estas substâncias [9].

Finalizada a preparação procede-se à sua embalagem a qual inclui obrigatoriamente o rótulo. Reunidas todas as preparações estas são colocadas em sacos ou numa caixa de cartão as quais, em conjunto com uma cópia da ficha de preparação, são enviadas para o serviço requerente.

6.4 Preparação da formulação *BEDROCAN* - Cannabis Flos 19%

A prescrição de cannabis foi legalizada na região da Toscana por meio da lei regional n.º 18 de 8 de maio de 2012 [10]. A prescrição está restrita a doentes residentes na Toscana e direciona-se a situações muito específicas como esclerose múltipla, síndrome de *tourette*, dor neuropática e dor severa crónica não controlada com outros analgésicos e opioides [11].

A preparação das cápsulas é feita especificamente no laboratório galénico para preparações não estéreis e estão disponíveis duas dosagens 25 mg e 50 mg. A produção apenas poderá ser executada por parte de um farmacêutico. Assim, e perante a receção de uma prescrição o farmacêutico responsabiliza-se por ir buscar a matéria-prima à caixa forte a qual alberga adicionalmente psicotrópicos e estupefacientes. Reunido todo o material procede-se à trituração da matéria-prima até um estado homogéneo e pesa-se o valor pretendido com base no número de cápsulas solicitadas. Posteriormente e com o auxílio da máquina de encapsular, preparam-se o número exato de cápsulas pretendidas as quais terão como embalagem primária, sacos transparentes. O rótulo é anexado à embalagem primária e depois são colocados dentro de um envelope o qual constituirá a embalagem secundária e terá ainda a menção do nome comercial da substância - *Bedrocan*.

Finalmente os envelopes são entregues, em conjunto com o documento de transporte, ao “Serviço Terapia da Dor” o qual é responsável pela posterior distribuição. Saliente-se ainda a necessidade obrigatória de documentar todo o processo bem como deixar por escrito a quantidade utilizada em cada preparação.

7. Dispositivos médicos

Atualmente figuram no mercado uma vasta panóplia de DM e o aparecimento de novos tem seguido um ritmo vertiginoso. Os DM revestem-se de elevada importância no diagnóstico e tratamento das mais variadíssimas morbilidades e ainda se apresentam, em algumas situações, como a única alternativa terapêutica. A legislação responsável por regular os DM é comum a todos os estados membros da União Europeia. Assim, Portugal e Itália socorrem-se da diretiva 98/79/CE para efeitos de classificação e eventuais definições no âmbito dos DM [12,13].

O AOUC possui um gabinete de dispositivos médicos o qual é liderado pela Dra. Francca Vacca e foi o primeiro serviço com o qual tive contacto. À Dra. Vacca compete essencialmente:

- ✓ Análise e decisão relativa às solicitações dos diferentes DM, a qual pode recair na aceitação, rejeição ou alteração das quantidades requeridas;
- ✓ Preenchimento, quando necessário, de notificações de farmacovigilância específicas para DM;
- ✓ Procurar novos DM e discutir com os diferentes profissionais a necessidade destes.

As requisições de DM seguem o mesmo *modus operandi* das requisições de fármacos variando apenas o modelo de requisição o qual é específico para os DM - modelo 545. Especial atenção deverá ser prestada ao nome do DM, ao serviço requerente, à medida do DM e o nome do médico que solicitou antes da requisição ao ESTAR.

Os DM estão armazenados em salas adjacentes aos blocos operatórios dos diferentes serviços e ainda no armazém do AOUC onde estão reservados DM para situações de emergência. Perante a utilização destes DM é necessário proceder-se ao preenchimento do modelo 820 o qual segue com a etiqueta específica do DM e com o nome do doente diretamente para o ESTAR por forma a manter os níveis de *stock*.

8. Farmacovigilância

Poder-se-á definir farmacovigilância como sendo a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou eventuais problemas relacionados com os medicamentos. Contribui indubitavelmente para o aprofundamento do conhecimento relativo aos fármacos, interações e possíveis efeitos secundários e como tal reveste-se de grande importância na medida em que o aparecimento de novos medicamentos e sobre os quais a informação não é completa, é uma constante. À semelhança do que se passa em Portugal, o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, assume um papel preponderante nesta área. No entanto registam-se diferenças relativamente ao nosso país, nomeadamente a obrigatoriedade da existência de um gabinete que se responsabilize por esta

área em cada hospital. Tal situação deveu-se ao facto de 5% dos internamentos serem derivados de RAM [14]. É de realçar ainda que as notificações são dirigidas a três entidades, consoante o tipo de produto, contrariamente ao que se verifica em Portugal em que praticamente todas são dirigidas ao INFARMED, I.P.. Assim, as notificações são dirigidas:

- ✓ À AIFA no caso de fármacos;
- ✓ Ao *Ministero della Salute* para DM;
- ✓ Ao *Istituto Superiore di Sanità* para fitoterápicos como Bedrocan.

8.1 Medicamentos

Em Itália, tal como referi anteriormente, as notificações de suspeitas de RAM devem ser enviadas à AIFA. Em 2001 foi criada a “Rete Nazionale di Farmacovigilanza” responsável por recolher, gerir e analisar essas notificações. Consoante a situação, poderá pronunciar-se relativamente à segurança de determinado fármaco e, se necessário for, comunica à AIFA a quem compete, numa última fase, comunicar e difundir essa informação [15].

A diretiva 2010/84/EU, que viria a servir de base para o DL n.º 1235/2010 em Itália, é responsável por legislar esta área [16]. Com base nesta diretiva apercebemo-nos que tanto profissionais de saúde como os doentes podem efetuar notificações. Realce-se, no entanto, a existência de dois modelos, um destinado a profissionais de saúde e outro para os restantes. Vigora assim, um “*modello unico di Sospetta Reazione Avversa*” que poderá ser efetuado de duas formas:

- ✓ Preenchimento de um formulário *online* - *Scheda Elettronica*;
- ✓ Preenchimento em papel do mesmo formulário - *Scheda cartacea*

Ambos os modelos são endereçados ao farmacêutico responsável pela Farmacovigilância. O AOUC possui um gabinete de Farmacovigilância que conta com a presença de um farmacêutico que recebe, analisa e endereça à AIFA as notificações de suspeita de RAM. Corroborando a importância dada às notificações, encontram-se, espalhadas pelo hospital, várias “*Scheda cartacea*” cujo grande objetivo é a promoção do seu preenchimento. Durante o meu estágio tive a possibilidade de assistir e inclusive introduzir “*Schedas*” no site da AIFA. Após a inclusão de todos os dados solicitados é gerado um código de identificação o qual tem que ser acrescentado à *scheda* e procede-se ao seu armazenamento, nos SF, por um período de 3 anos.

8.2 Dispositivos médicos

No âmbito da Farmacovigilância, as notificações relativas aos DM são endereçadas ao *Ministero della Sallute*. Na eventualidade de um DM não cumprir todas as especificações descritas o mesmo é prontamente devolvido à indústria produtora juntamente com uma carta que justifique o problema, a qual é assinada pelo diretor dos SF. Nestas situações a carta deverá ser enviada igualmente ao *Ministero della Sallute* ao qual compete, com base na frequência de notificações e gravidade das mesmas, solicitar uma justificação por parte da indústria fabricante, divulgar informação ou inclusive, se necessário for, recolher a totalidade do lote. Recordo-me que durante o meu estágio assisti a um problema deste tipo, em que um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) foi devolvido por apresentar apenas 94% de bateria em vez dos expectáveis 100%.

A diretiva 2007/47/CE refere a obrigatoriedade de notificação em casos de falhas no rótulo, instruções de utilização, ou desempenho deficiente que tenha tido como consequência a deterioração grave do estado de saúde ou mesmo a morte do doente em questão. As notificações seguem um modelo nacional de notificação o qual terá que ser impreterivelmente preenchido num prazo máximo de 10 dias [17].

8.3 Fitoterápicos

Os fitoterápicos são produtos feitos à base de plantas e são frequente e erroneamente considerados inócuos. O seu consumo está a aumentar em Itália e no mundo, existindo uma grande variedade destes produtos que podem ser utilizados para vários fins. Curiosamente, em Itália, este género de produtos somente começou a ser monitorizado a partir do ano de 2002. Assim e tal como referi anteriormente, o *Instituto Superiore di Sanità* é responsável por, em colaboração com o *Ministero della Salute* e AIFA, monitorizar as reações adversas dos produtos fitoterápicos. Estas notificações seguem um modelo específico o qual poderá ser preenchido por qualquer pessoa e deverá ser enviado via FAX para o *Instituto Superiore di Sanità*.

9. Participação do farmacêutico no ensaio clínico

A entrada de medicamentos no mercado ou até mesmo a aprovação de novas indicações terapêuticas para medicamentos já existentes no mercado carece da realização obrigatória de ensaios clínicos. Este define-se como sendo qualquer investigação realizada no ser humano, com intuito de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar possíveis efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, com o objetivo final de apurar a respetiva segurança ou eficácia [18]. O AOUNC

conta com um longo historial de participação em vários ensaios clínicos e possui um gabinete nesse âmbito, chefiado pela Dra. Rousela Fornaini.

Durante o meu período de estágio, tive conhecimento do envolvimento do AOUC num ensaio clínico multicêntrico relativo à utilização do Nivolumab no cancro do pulmão de células não pequenas de histologia escamosa (Sq-NSCLC). A ligação do ligando *programmed cell death ligand* (PD-L1) à proteína *programmed cell death* (PD-1) existente na superfície de linfócitos T ativados resulta na inibição dos linfócitos T. Alguns tipos de tumores expressam níveis elevados de PD-L1 o que resulta na ligação da proteína PD-1 ao ligando PD-L1 tendo como consequência final a incapacidade dos linfócitos T em atacar o tumor. Assim, o nivolumab enquanto anticorpo monoclonal bloqueia a ligação PD-L1 ao PD-1 impedindo este mecanismo de inativação do linfócito T. O nivolumab existe no mercado desde 2015 e tem as seguintes indicações terapêuticas: melanoma metastático; carcinoma de células renais; *non small cell lung cancer* (NSCLC) avançado após quimioterapia não responsiva [19].

O cancro do pulmão pode ser do tipo *small cell lung cancer* (SCLC) o qual tem uma incidência de 3% e é impreterivelmente tratado, devido à sua gravidade, como um tumor fase IV ou NSCLC cuja incidência ronda os 97%. Dentro do NSCLC podemos ainda distinguir os de histologia escamosa - Sq-NSCLC - e os de histologia não escamosa cuja incidência ronda os 70%. A maior parte dos fármacos que vão surgindo neste âmbito são direcionados para o tipo não escamoso, para o Sq-NSCLC recorre-se, frequentemente, a citotóxicos antigos como a cisplatina e o etopósido. Como forma de avaliar a eficácia do nivolumab no tratamento do Sq-NSCLC, o AOUC, em conjunto com mais 95 centros, integrou um estudo multicêntrico que envolveu, na totalidade, 371 pessoas [20].

O ensaio clínico já findou e os resultados foram prometedores, no entanto a EMA terá ainda que aprovar tal utilização e posteriormente terá ainda que ser aprovado pela AIFA. Todas estas burocracias envolvem muito tempo e a solução foi inserir a indicação terapêutica supracitada no *Extended Access Program* (EAP). Conhecida igualmente como uso compassivo consiste na utilização de um fármaco em investigação fora de um ensaio clínico. Tal mecanismo poderá ser acionado quando o doente é ilegível para os ensaios clínicos em curso ou mesmo não estando ensaios clínicos a decorrer. Desta forma garantimos a manutenção do tratamento a doentes que integraram o ensaio clínico previamente e permite ainda estender a utilização a outros doentes.

10. Palestras e apresentações

O conhecimento não é imutável, mas sim dinâmico e tal verifica-se sobretudo no âmbito da saúde onde novas informações e medicamentos surgem a um ritmo avassalador. Para um farmacêutico é essencial estar devidamente atualizado e informado e nesse sentido o AOUC proporciona, ao longo do ano, várias formações aos seus trabalhadores. No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de assistir a uma palestra bastante pertinente sobre

farmacogenética. Adicionalmente, e em conjunto com outros estagiários, tive oportunidade de apresentar ao *staff* dos SF dois artigos:

- ✓ “*Microbiological quality control of non-sterile compounded medicines prepared in a Portuguese hospital centre*” - note-se que este artigo foi realizado por uma docente da nossa faculdade e realizado no Centro Hospitalar Cova da Beira;
- ✓ “*Barriers to the implementation of advanced clinical pharmacy services at Portuguese hospitals*”.

Atualmente está em execução, conjuntamente com outros estagiários e sob tutela do Dr. Roberto Banfi, a elaboração de um artigo referente à utilização de benzodiazepinas no AOUC com a intenção de posterior publicação no *International Journal of Clinical Pharmacy*.

Assisti ainda a duas palestras relativas a dois fármacos recentes cujo propósito passava por fazer uma breve apresentação dos mesmos e sugerir a sua introdução no PTO:

- ✓ Apremilast - produzido pela indústria Celgene e com aplicação na artrite psoriaca;
- ✓ Isavuconazol - um antifúngico produzido pela indústria Basilea Pharmaceutica e com aplicação na aspergilose invasiva e na mucormicose.

Os SF acabaram por rejeitar a introdução destes fármacos no PTO, baseando tal decisão nos ensaios clínicos preconizados bem como na falta de rigor dos *endpoints* utilizados.

11. Comissões técnicas

Um pouco à imagem do que aconteceu relativamente à produção de citotóxicos, Itália também procurou uniformizar e centralizar as diferentes comissões técnicas. Anteriormente, cada hospital tinha as suas próprias comissões, hoje as comissões existentes são específicas para cada região. O diretor, Dr. Roberto Banfi, referiu que tal alteração visou essencialmente a rentabilização de recursos e a resolução mais célere dos diferentes problemas. Poder-se-ão distinguir quatro comissões as quais integram trabalhadores dos vários hospitais da região em questão e não só:

- ✓ *Comitato Etico*;
- ✓ *Commissioni Terapeutiche dei Farmaci*;
- ✓ *Commissioni Terapeutiche dei Dispositivi medici*;
- ✓ *Commissioni del Prontuario Terapeutico*.

Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a uma reunião da comissão de ética da região da Toscana que decorreu no AOUC. Constatei que a comissão é formada por 20 pessoas e composta por médicos, farmacêuticos, enfermeiros, cidadãos normais entre outros. O grande objetivo da presente comissão passa por autorizar ou vetar os diferentes ensaios clínicos requeridos.

12. Conclusão

A realização do estágio hospitalar nos SF do AOUC ao abrigo do programa ERASMUS+ ultrapassou cabalmente as minhas expectativas e representou uma experiência inolvidável e profícua a todos os níveis. A possibilidade de realizar este estágio num dos maiores e mais emblemáticos hospitais italianos constituiu um autêntico desafio que incontornavelmente marcará o meu percurso académico. Integrei uma equipa multidisciplinar que se mostrou sempre disponível para esclarecer qualquer tipo de dúvida não obstante as dificuldades inerentes à barreira linguística as quais foram sendo, ao longo destes três meses, gradualmente ultrapassadas. O facto da informação, no que concerne sobretudo à legislação, estar em italiano dificultou proeminentemente a conceção do presente relatório, no entanto possibilitou familiarizar-me com uma outra língua algo que, face ao contexto sociopolítico atual, poder-se-á revestir de uma elevada importância futura. Intei-me relativamente ao funcionamento dos SF de um país diferente do meu e procurei estabelecer sempre paralelos, com o intuito de perceber as diferenças e semelhanças relativamente ao contexto nacional. Procurei pautar a minha atitude por humildade, proatividade e total receptividade por forma a conseguir assimilar o maior número de conceitos transmitidos que, com certeza, ser-me-ão úteis não só em contexto laboral como do ponto de vista pessoal. O presente estágio obrigou-me a sair da minha zona de conforto o que considero vital no processo de aprendizagem. Foi-me permitido corroborar a real importância da nossa profissão e do seu contributo para o bom funcionamento hospitalar, facto que havia já constatado, aquando da realização do meu estágio observacional em farmácia hospitalar.

Este estágio possibilitou-me ainda adquirir conhecimentos de ordem teórico-científico e contribuiu largamente para o meu crescimento pessoal uma vez que me proporcionou contacto com uma nova realidade não apenas ao nível laboral mas também ao nível de relações interpessoais.

13. Bibliografia

- [1] ASL Brescia. Corretta prescrizione dei farmaci 2006:1-4.
- [2] Ufficiale G. LEGGE 24 novembre 2003, n. 326 2004:2003-6.
- [3] AOUC. Procedura Gestione delle Richieste Prodotti n.d.
- [4] Ministero della Salute. Decreto 11 febbraio 1997. Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero. 1997.
- [5] AOUC. Procedura Accettazione Prodotti n.d.
- [6] AOUC Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi n.d. http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=146&Itemid=137&lang=it (accessed July 29, 2016).
- [7] Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 3 agosto 2001. Gazz Uff 3 Settembre 2001, N° 204 2001.
- [8] AOUC. Procedura Allestimento Sacche TPN n.d.
- [9] Antiproibizionisti AP. DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA 9 ottobre 1990 , n . 309 recante :
« Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope , prevenzione ,

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

cura e riabilitazione dei 2006.

- [10] Dal E, Della V, Del S, Brammerini AR, Tei ED. Giunta Regionale 2013;2013:2013-4.
- [11] CENTRO DI MEDICINA INTEGRATIVA. Cannabis terapeutica. Centri Reg Di Rif 2014:8-9.
- [12] Presidente della Repubblica. Decreto Legislativo 8 settembre 2000, N.º 332. Gazz Uff N° 269 Del 17 Novembre 2000 2000.
- [13] Comissão Europeia. DIRECTIVA 98/79/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 27 de Outubro de 1998 relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico in vitro. J Of Das Comunidades Eur 1998:1-45.
- [14] La legislazione di farmacovigilanza | AIFA Agenzia Italiana del Farmaco n.d.
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-legislazione-di-farmacovigilanza> (accessed July 30, 2016).
- [15] Agenzia Italiana del Farmaco. Rete Nazionale di Farmacovigilanza 2013.
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza> (accessed August 9, 2016).
- [16] Parlamento Europeu. Diretiva 2010/84/EU. J Of Da União Eur 2010:74-99.
- [17] Europeu P. Directiva 2007/47/CE do Parlamento Eurpeu do Conselho de 5 de Setembro de 2007. J Of Da União Eur 2007:21-55.
- [18] European Medicines Agency - Research and development - Clinical trials in human medicines n.d.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp (accessed August 2, 2016).
- [19] European Medicines Agency. Nivolumab 2015.
- [20] Crino L, Bidoli P, Delmonte A, Grossi F. Italian cohort of nivolumab Expanded Access Programme (EAP): preliminary data from a real-world population. 2016.

Capítulo III - Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante

1. Introdução

O Homem, enquanto ser racional e ávido de conhecimento pautou desde sempre o seu comportamento por uma atitude de inconformidade na busca incessante de respostas e justificações para as mais variadas situações com as quais se vai deparando ao longo da sua vida.

A área da medicina no geral e da psiquiatria em particular não constituem exceção. No que concerne à psiquiatria, as primeiras referências a doenças do foro psiquiátrico remontam ao antigo Egipto e aparecem documentadas no designado *Eber papyrus* onde, pela primeira vez, se faz uma breve menção à depressão clínica [1]. Mais tarde, no século IV a.c., Hipócrates defendeu que disfunções fisiológicas estariam na base de patologias psiquiátricas [2]. Apesar do conhecimento ter aumentado gradualmente, a complexidade do funcionamento da mente e dos processos que lhe são inerentes, aliados à ausência de respostas plausíveis são corroborados pela associação irracional a causas sobrenaturais e, conseqüentemente, a um tratamento quase que atroz dos portadores de doenças psiquiátricas, panorama comum até praticamente ao século XIX [3].

O crescimento exponencial do conhecimento científico e tecnológico proporcionaram a desmistificação de inúmeros conceitos e a obtenção de várias respostas, no entanto e, pese embora o facto de representar uma área que envolve muito interesse, as incertezas persistem. A incidência de doenças do foro psiquiátrico, particularmente a doença maniaco-depressiva, tem registado um aumento avassalador tendo como consequência o decréscimo proeminente da qualidade de vida de inúmeros doentes [4]. A compreensão das bases biológicas da maior parte das doenças mentais permanece uma incógnita. O seu conhecimento informar-nos-ia relativamente a um espectro de doenças com consequências devastadoras e, partindo da premissa que constituem doenças do foro do pensamento e emoção, proporcionar-nos-ia informação adicional sobre quem somos e a forma como funcionamos [5]. Entre as patologias psiquiátricas distinguimos a existência das chamadas doenças afetivas das quais a doença maniaco-depressiva figura como a principal.

A doença maniaco-depressiva é uma condição grave cuja incidência ronda os 3%, sendo caracterizada por períodos prolongados e profundos de depressão que alternam com períodos de mania no qual o doente evidencia um humor excessivamente elevado [6,7]. O facto de muitos dos sinais e sintomas serem comuns a várias doenças do foro psiquiátrico dificulta amplamente o diagnóstico, conduzindo, frequentemente, à introdução de regimes

terapêuticos inadequados e potencialmente mais agressivos, o que compromete a gestão da doença e conseqüentemente agrava um prognóstico que à partida já é reservado.

Nesse sentido, pretendo iniciar este capítulo com uma breve menção ao desenvolvimento da psiquiatria no geral e, posteriormente, proponho-me explorar as várias características da doença maniaco-depressiva. Procurarei expor os vários modelos de estágios propostos, indagar relativamente aos principais fatores precipitantes, referir a forma como é feito o diagnóstico e os fatores que prejudicam ou melhoram o prognóstico. Pretendo ainda explorar a gestão farmacológica e não farmacológica da doença e terminarei abordando a componente poligenética da desordem em questão.

A ambiguidade, complexidade e insuficiente informação relativamente a esta patologia foram os principais motivos que estiveram na base da escolha desta temática.

2. Psiquiatria, uma especialidade médica com escassos marcadores biológicos

2.1 Contextualização e evolução histórica

A psiquiatria apenas figurou como disciplina científica, a par de outras ciências biomédicas, no século XX, estando a sua evolução intimamente marcada por avanços e recuos.

No século IV a.c., Hipócrates teorizou que disfunções fisiológicas estariam na génese das doenças psiquiátricas. Adicionalmente afirmaria que a loucura - termo desprovido de qualquer justificação clínica que aponta para algo desviante e potencialmente perigoso - tinha origem no cérebro [2,8]. Perfilava-se, aparentemente, um desenvolvimento célere da temática, no entanto tal não viria a verificar-se. Assim, e até praticamente ao final do século XVII as doenças psiquiátricas eram erroneamente associadas a algo divino, transcendente e até diabólico. Os doentes mentais ou ficavam a cargo das suas famílias ou tinham como destino asilos, chefiados por pessoas ligadas ao ramo da igreja que se socorriam de tratamentos atroz, optando inclusive por os acorrentar [3]. À medida que se avançou no tempo, várias foram as vozes, provenientes de diversos pontos do globo, que se opuseram a este *modus operandi*. No século XVIII, o psiquiatra Vincenzo Chiarugi afirmou "(...) é um dever supremo moral e uma obrigação médica respeitar o indivíduo insano como ser humano", ideia que viria a problematizar a gestão de doentes mentais revolucionando, em Itália, a forma de tratamento destes. Contudo, devido à não tradução dos seus trabalhos, este conceito não teve grande repercussão a nível mundial [9,10]. Mais tarde, no século XX, Montagu Lomax, médico assistente no Prestwich Asylum, um dos principais asilos de Londres e autor do livro "The Experiences of na Asylum Doctor" referiu e passo a citar "Os nossos asilos retêm mas certamente não curam" [11].

À luz das críticas, entre o século XVIII e XX, o conceito de asilo enquanto lugar fechado e repressor foi lentamente substituído por uma versão mais acolhedora, aberta ao ar livre, onde

o diálogo e o convívio substituíram o tratamento selvagem, anteriormente preconizado, tornando-se ainda legalmente necessária a supervisão deste, por parte do médico [3].

O século XX marcou uma sublime viragem no âmbito da psiquiatria maioritariamente devido aos trabalhos de Sigmund Freud, Jean-Martin Charcot, Wilhelm Wundt e Emile Kraepelin [12]. Kraepelin defendia acerrimamente que o curso das doenças psiquiátricas proporcionava a melhor pista possível na desmistificação da natureza da doença, contrastando com o que até então vigorava, a análise dos sintomas no próprio momento [3]. É ainda de destacar a dissociação do ramo da neuropsiquiatria em neurologia e psiquiatria. A neurologia passou a debruçar-se sobre doenças cerebrais que apresentassem anormalidades cognitivas ou comportamentais para além de sinais somáticos evidenciados, enquanto para a psiquiatria o seu principal foco passou a ser as doenças mentais [12].

Na década de 40 assistiu-se a uma revolução química com influência bastante proeminente e positiva no ramo da psiquiatria. Assim, e na ressaca da descoberta da penicilina, foram introduzidos o lítio, as fenotiazinas antipsicóticas - clorpromazina - e antidepressivas - imipramina - seguindo-se um *boom* farmacológico que não só promovia a identidade da profissão como um ramo da medicina como finalmente proporcionava princípios ativos que prometiam alterar o rumo das principais doenças psiquiátricas [13,14].

Em 1960 as doenças mentais subdividiam-se em doenças mentais orgânicas e doenças mentais funcionais. Os métodos de análise disponíveis eram escassos e consistiam maioritariamente na análise de cérebros de doentes *post-mortem* sendo que pequenas alterações passavam, logicamente, despercebidas. Posto isto, doenças como Huntington e Alzheimer que acarretavam perdas consideráveis de tecidos cerebrais eram consideradas doenças orgânicas; as que não apresentavam tais características, como esquizofrenia e doença maniaco-depressiva, consideravam-se doenças funcionais [5].

O desenvolvimento da genética revestiu-se de imensa importância, clarificando a origem biológica de processos mentais. O principal ramo que beneficiou de tais descobertas foi a neurologia, uma vez que as doenças deste foro dependiam de uma origem genética singular possibilitando reproduzir essa disfunção em modelos animais e trabalhar no sentido de a contrariar. Tal descoberta teve também consequências positivas na interpretação das doenças psiquiátricas uma vez que ficou comprovada a sua origem multifatorial, onde a carga genética exerce uma forte influência. Pese embora o facto de nos últimos 10 anos terem sido identificados vários genes que poderão influenciar o despoletar de várias doenças psiquiátricas, a sua influência individual no desenrolar da doença permanece não quantificável [5].

Volvidos todos estes anos a compreensão das bases biológicas da maior parte das doenças mentais permanece uma incógnita. Consequentemente a existência limitada de marcadores biológicos reflete o desafio que representa o diagnóstico e consequente tratamento, visto ser

desprovido de qualquer valor mensurável objetivamente e estando totalmente dependente da interpretação do psiquiatra [5].

Em tom de curiosidade, refira-se que nos últimos 20 anos surgiram e continuam a surgir fármacos novos, no entanto, os mecanismos de ação assemelham-se e as principais vantagens residem na farmacocinética e tolerabilidade. Continuamos a contar com um arsenal farmacoterapêutico incapaz de tratar e inclusive muitas vezes controlar a maior parte das doenças mentais que continuam a manifestar-se a um ritmo avassalador.

3. Doença maniaco-depressiva/bipolaridade

3.1 Contextualização

O conceito de doença maniaco-depressiva permanece em processo de evolução. Indagando pela história da doença verificamos que as suas raízes remontam à antiguidade grega e em particular aos trabalhos preconizados por *Aretaeus of Cappadocia*. Fortemente influenciado por Hipócrates, viria a retomar os conceitos de melancolia e mania e postulava a possibilidade de ambas figurarem como parte integral de uma só doença [15]. A etiologia de ambos os padrões humorais está alicerçada na teoria humorística defendida por Hipócrates a qual referia a existência de quatro humores que constituíam a natureza do corpo humano - sangue, bílis amarela, bílis negra e fleuma [16]. Dos quatro humores distinguidos, *Aretaeus* defendia que alterações a nível da bílis negra estariam na génese tanto da melancolia como da mania. *Aretaeus* imprimia a sua marca a nível da nosologia psiquiátrica a qual permaneceu para a posteridade e marcava o início da abordagem a uma doença que atualmente suscita mais questões que certezas [17].

Até ao século XVII o desenvolvimento no que concerne à doença em questão, a par da psiquiatria, foi praticamente nulo. No início do século XVII, o psiquiatra britânico Richard Napier dedicou-se extensamente à noção de mania e doença psiquiátrica e apesar de não utilizar nenhum termo em particular referiu a possibilidade de dois estados humorais opostos que se intercalavam de forma cíclica [18]. Posteriormente, em 1686, Theophilus Bonet, autor do livro *Sepuchretum*, utilizou o termo *manico-melancolicus* para caracterizar os padrões anteriormente referidos [19].

No século XIX Jules Baillarger fez a descrição de uma doença que intitulou “la folie à double forme” a qual era responsável por desencadear fenómenos de mania e depressão no mesmo doente. Mais tarde, Jean-Pierre Farlet fez a descrição de uma doença bastante semelhante a qual intitulou de “*folie circulaire*”. Pese embora o facto de as descrições variarem em alguns pontos, aliado ainda à rivalidade partilhada por ambos, bem como as acusações mútuas de plágio, poder-se-á afirmar que o trabalho de ambos influenciou de forma proeminente o conhecimento moderno da doença bipolar [20,21].

No final do século XIX, múltiplas foram as tentativas de descrição sobre a doença. Emile Kraepelin em 1896, fortemente influenciado por Karl Kahlbaum, viria a concretizar uma descrição clínica para a doença bipolar. O psiquiatra alemão postulava a existência de uma

dicotomia cujas principais bases permanecem, salvo algumas alterações, perfeitamente atuais. Assim sendo, definiu a existência de um espectro de disfunções humorais que definiu como - *manic-depressive insanity* - e por outro lado a *dementia praecox* uma doença caracterizada por um rápido declínio cognitivo que mais tarde viria a ser nomeada esquizofrenia. Kraepelin viria ainda a apresentar, relativamente à *manic-depressive insanity*, uma nova característica da doença, a existência de um intervalo entre a fase de mania e depressão na qual o doente não exhibe nenhum sintoma e cujas capacidades, tanto físicas como mentais, permanecem praticamente inalteradas [22-24].

Anos mais tarde, mais concretamente em 1902, o psiquiatra suíço Karl Jung mediante a publicação do livro “On Manic Mood Disorder” distinguia a possibilidade da doença maniaco-depressiva poder ou não acarretar estados psicóticos. Tal evidência viria contrariar e inclusive aumentar o espectro relativo à anterior definição dada por Kraepelin - *manic-depressive insanity* - tendo como consequência final a reestruturação do nome da doença em *manic-depressive illness* [25-27]. Em 1952 nos Estados Unidos da América é publicada a primeira versão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I) e onde consta a primeira tentativa concreta de categorizar e diagnosticar a doença maniaco-depressiva, classificando-a erroneamente como uma doença psicótica, ignorando assim as publicações postuladas por Karl Jung [28].

Posteriormente, em 1957 para ser mais preciso, o psiquiatra Karl Leonhard estabelecia uma classificação de todos os tipos de psicose e adicionalmente fazia a distinção entre doenças unipolares e bipolares. Os seus trabalhos não tiveram, prontamente, uma justa repercussão na medida em que Leonhard residia em plena Alemanha em período de recuperação após a segunda guerra mundial [29]. No entanto, em 1966, Jules Angst e Carlo Perris viriam a replicar os trabalhos de Karl Jung, culminando na publicação de dois livros e tendo como consequência final a confirmação da ideia por ele defendida [30,31]. Em 1968, dar-se-ia a publicação do DSM-II, no qual finalmente eram incluídos os conceitos defendidos por Leonhard, Angst e Perris e classificava a doença maniaco-depressiva, referindo-se a possibilidade mas não a obrigatoriedade da presença de traços psicóticos [32,33].

Mais recentemente, em 1976 os psiquiatras Dunner e Fieve, baseados em estudos clínicos, aperceberam-se de um conjunto de doentes que nunca tinham sido hospitalizados nem diagnosticados com a doença maniaco-depressiva, mas indiciavam fortemente a sua presença. Surgiu assim a subclassificação em doença bipolar tipo I e doença bipolar tipo II, sendo que a primeira acarretava estados de mania e a segunda hipomania [30]. Os mesmos foram ainda responsáveis por mencionar um grupo de doentes que evidenciavam ciclos manifestamente mais rápidos que outros, surgindo assim a noção de “*Rapid Cycling*” [34].

Em 1980 assistia-se à publicação do DSM-III, o qual finalmente caracterizava a doença com critérios de diagnóstico específicos e viria a robustecer a definição moderna e que se mantém vigente de doença bipolar [35]. Em 1994 dar-se-ia a publicação do DSM-IV o qual substituiu o termo doença maniaco-depressiva por doença bipolar, cujo principal objetivo passava por diminuir o estigma inerente à doença [36].

Muitos estudos foram feitos, muitos estão ainda em curso e, após esta revisão sumária da evolução histórica da doença, é possível constatar, por um lado, o facto de as raízes datarem desde a antiguidade e ao mesmo tempo que o real desenvolvimento relativamente à mesma é deveras recente. Pese embora o facto do conhecimento atual sobre a doença bipolar ser bastante significativo, inúmeras dúvidas e questões subsistem que esperamos ver explicadas e respondidas no decurso das próximas décadas.

3.2 Caracterização

Atualmente poder-se-ão distinguir três subtipos de doença bipolar, pese embora o facto de alguns autores discordarem com esta classificação que evidencia características maioritariamente semelhantes, considerando-se assim a existência de um espectro da doença cujo fator variante é a gravidade [37]. Assim, em termos gerais, poder-se-á considerar uma doença crónica, do foro afetivo, caracterizada por alterações humorais que variam entre estados depressivos, hipomaniacos, maníacos ou episódios mistos. Os que padecem desta doença experienciam períodos profundos e prolongados de depressão que alternam ciclicamente com períodos humorais excessivamente elevados ou de irritabilidade - mania ou hipomania - cuja diferença reside na intensidade dos sintomas, o que transforma a vida destes doentes numa espécie de batalha séria, constante e desafiante [38]. O decurso padrão da doença implica a existência de períodos de distímia e hipertímia intercalados por períodos de aparente recuperação - eutímia. A figura 1 pretende refletir as eventuais alterações humorais experienciadas pelos portadores desta doença de acordo com a sua subclassificação [39].

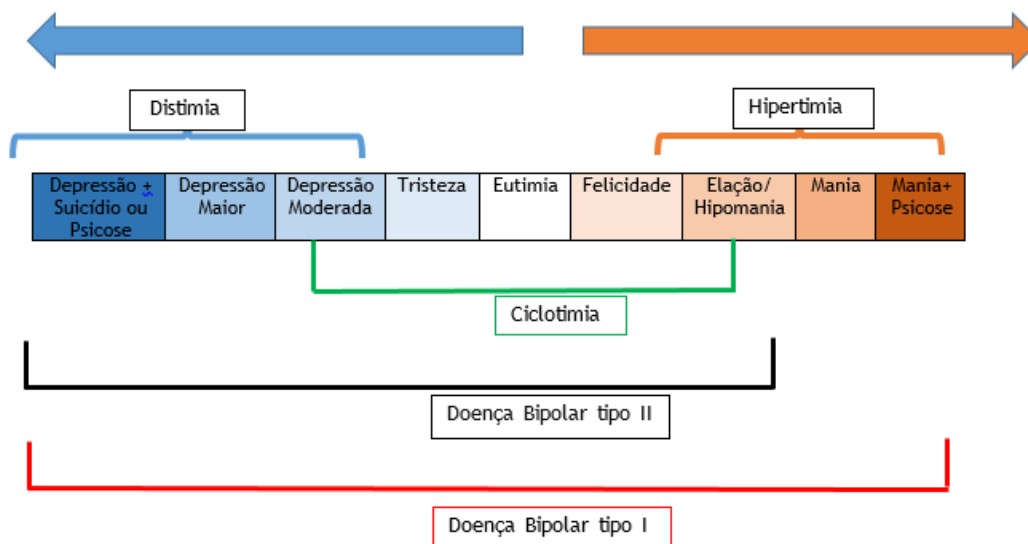


Figura 1. Alterações humorais experienciadas no transtorno bipolar.

O cálculo objetivo da prevalência de uma doença psiquiátrica crónica é manifestamente difícil, assim sendo, vários são os valores percentuais apresentados na literatura. Em 2011, ao abrigo do *World Mental Health Survey* a prevalência da doença foi objeto de estudo e estima-se que varie entre os 4% e 6% [4]. A realização de um estudo retrospectivo na Suécia veio comprovar o aumento da prevalência desta doença nos últimos 20 anos. Este aumento não está intimamente ligado a um aumento propriamente dito dos casos de doença bipolar mas

sim à maior capacidade atual de diagnóstico e à eventual maior procura de ajuda por parte destes doentes, corroborando a ideia de que é uma doença subdiagnosticada e subtratada. O facto de muitas das características da doença serem comuns a tantas outras doenças psiquiátricas dificulta amplamente o diagnóstico o que contribui, por um lado para o subdiagnóstico suprarreferido e por outro ao diagnóstico erróneo e conseqüente agravamento de um prognóstico que à partida já é manifestamente reservado [40].

A OMS em 2013 realizou o *Global Burden Disorder* cujo principal objetivo foi quantificar a influência das várias patologias na qualidade de vida dos que dela padecem. Assim, e partindo do conceito de DALY (*Disability Adjust Life Years*), o qual engloba o conceito de YLL (*Year of Life Lost*) e YLD (*Years Lived with Disability*) concluiu-se que entre as doenças mentais e as doenças resultantes do consumo de substâncias, a doença bipolar figura entre a quinta maior causa de DALY. Por forma a aprofundar o efeito da doença a nível de DALY tendo em conta o género e a idade consulte-se o anexo I [41]. Refira-se ainda que a doença bipolar é, de todas as doenças psiquiátricas, aquela que apresenta maior taxa de tentativa de suicídio [42].

Especial importância deverá ser dada ainda às inúmeras implicações sociais da doença em questão, bem como o seu efeito proeminentemente pejorativo afetando o doente bem como aqueles que o rodeiam. A natureza crónica e recorrente da doença contribuí afincadamente para as conseqüências somáticas e sociais da doença, já para não referir as implicações económicas intrínsecas à mesma [40,43]. Em 2009, foi realizado um estudo nos Estados Unidos cujo objetivo passava por calcular os custos económicos da bipolaridade tipo I e tipo II. Estima-se que os gastos indiretos e diretos rondarão os 150 biliões de dólares, valor esse que segundo os autores parece ser inferior ao real e a grande maioria deste deveu-se essencialmente à perda de produtividade por parte destes doentes - 79% [44].

As múltiplas implicações negativas inerentes à doença deveriam ser intimamente consideradas na gestão geral de uma doença, cuja incidência aumenta atualmente a um ritmo elevado.

3.3 Fatores precipitantes - *Triggers*

Atualmente, e mesmo após todos os avanços registados, a patofisiologia da doença bipolar permanece indefinida [45]. A noção de que se trata uma desordem que prolifera em algumas famílias, aliada aos estudos realizados em gémeos monozigóticos e dizigóticos, descortinou a influência de uma forte componente genética. No entanto, a taxa de concordância entre gémeos monozigóticos parece rondar entre os 33% e os 75%, o que significa que embora os gémeos monozigóticos partilhem praticamente o mesmo material genético, um pode padecer da doença e o outro não, indiciando a participação de outros fatores, para além do *background* genético, no despoletar ou não da doença [46]. Entre esses fatores é de destacar a preponderância dos de carácter ambiental que são considerados *triggers* na medida em que podem conduzir ao *onset* da doença ou ao desencadear de um dos extremos da doença - mania/hipomania, depressão - em indivíduos com a doença já em curso.

A bipolaridade é uma doença de índole multifatorial e apresenta-se como o produto entre uma eventual suscetibilidade genética e fatores ambientais. Partindo da importância destes *triggers* no decurso da doença é, indubitavelmente, uma mais valia decifrá-los, procurando educar o doente no sentido de o preparar com vista ao seu controlo, contribuindo assim para uma melhor gestão desta e, em última instância, atenuar ou mesmo erradicar as alterações humorais tipicamente experienciadas.

Após indagar na literatura optei por agrupar os *triggers* em 3 grupos - desenvolvimento neuronal (período perinatal), uso de substâncias e *stress* físico ou psicológico [47].

Relativamente ao primeiro, vários estudos na literatura apontam para uma associação positiva entre a infeção durante a gravidez com o vírus *Influenza* e o aumento das possibilidades de contrair a doença [48,49]. A infeção tem como consequência a libertação de substâncias pró-inflamatórias, resultando em lesão nos oligodendrócitos e neurónios através das células da microglia culminando em neurotoxicidade. Posto isto, parece evidente que tal situação figura mais como um fator de vulnerabilidade no desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas e neurológicas do que como um fator específico da doença.

É sobejamente conhecido o efeito do abuso de determinadas substâncias no *onset* e decurso da doença, contrariamente ao conhecimento dos mecanismos responsáveis por essa influência. Um estudo realizado em 372 doentes bipolares de origem francesa e norueguesa sustenta que o consumo crónico de álcool aumenta a predisposição destes doentes a experienciar um dos episódios extremos da doença [50]. Os efeitos da cannabis no despoletar da doença são também objeto de discussão na literatura. Existem diversos estudos que defendem a associação entre o abuso desta droga e o aparecimento precoce da doença, sendo que a influência parece ser tanto mais proeminente quanto mais precoce for o consumo [51].

Substâncias dotadas de propriedades psicoestimulantes, nomeadamente anfetaminas e cocaína são responsáveis por induzir traços de mania, facto comprovado pelos efeitos resultantes da administração destes em roedores. Comprovou-se ainda a atenuação desses efeitos após a administração de terapia tipicamente utilizada em doentes bipolares (valproato, lítio, antipsicóticos) [52]. Refira-se que o abuso dessas substâncias pode levar a alterações de ritmos circadianos, resultando em insónias e na possibilidade de aparecimento de episódios de (hipo)mania [37].

Entre as várias substâncias, é de realçar o papel contraditório relativo à utilização de antidepressivos (AD) na gestão de estados depressivos em doentes bipolares. Existem fortes evidências que defendem que a utilização de AD aumenta substancialmente o risco de transição para um estado de (hipo)mania. Em 2014 foi realizado um estudo cujo objetivo passava por comprovar essa hipótese e ainda verificar se existiam diferenças entre a utilização de AD em monoterapia e AD associado a estabilizador de humor. O estudo envolveu 3240 doentes suecos e concluiu que a utilização de AD em regime de monoterapia está associada à possibilidade de transição para um estado de mania, contrariamente ao verificado para um regime de AD conjugado com um regulador de humor [53].

De um modo geral, o abuso de substâncias como opioides sem prescrição médica, estimulantes, sedativos, para além das supracitadas está associado a um aumento do risco do despoletar da doença bipolar [47].

O último grupo de *triggers* refere-se a determinados acontecimentos bem como à carga emocional envolvente e ao *stress* que deles resulta. Acontecimentos que tenham grande impacto na vida do doente, sejam positivos ou negativos, estão na génese do despoletar da doença e, naqueles que já a evidenciam, aumentam o risco de recaídas e o tempo de recuperação. Regra geral, eventos negativos geralmente precedem episódios depressivos, mas poderão preceder também episódios maníacos [54]. Um estudo realizado em doentes com bipolaridade tipo I em estado de eutimia apontou para a ocorrência, em 61% dos doentes, de abuso infantil [55]. O abuso infantil parece estar associado, para além do despoletar da doença, também a um pior prognóstico [56]. Segundo a literatura há autores que defendem o efeito cumulativo destes acontecimentos, existindo ainda quem refira que as consequências residem não no acontecimento específico, mas sim no efeito deste na vida da pessoa, isto é, na forma como este o experiencia e lida com ele. A confirmação desta premissa corroborará a importância da educação do doente e a proeminente influência desta na gestão da doença [37,54].

Diversos autores apontam para a influência do efeito “*Kindling*” no desenrolar das doenças afetivas. A génese do termo remonta a estudos com roedores, onde, após a aplicação de vários choques elétricos, o limiar de convulsão foi diminuindo e em determinado ponto os ratos evidenciavam convulsões espontaneamente mesmo sem a aplicação de choques. Em termos sumários e aplicando a teoria à bipolaridade, defende-se a necessidade obrigatória de um acontecimento marcante para o despoletar da doença e para o aparecimento dos episódios consequentes, no entanto os episódios sucessivos ficam, progressivamente, menos dependentes de tais acontecimentos, chegando ao ponto de ocorrerem espontaneamente [57].

Convém frisar a enorme dificuldade em descortinar se o consumo de determinadas substâncias, a alteração dos ritmos circadianos ou até mesmo acontecimentos com consequências sociais devastadoras constituem um *trigger* ou se se apresentam como sendo uma consequência da doença. Para além da heterogeneidade intrínseca à doença, é importante lembrar que esta assenta num espectro e que embora este apresente características bastante comuns, existem manifestas diferenças o que significa que os *triggers* e os seus efeitos devem ser estudados consoante o subtipo específico da doença.

No futuro o conhecimento pormenorizado dos *triggers*, bem como o seu grau de influência irá surtir sérias implicações clínicas, possibilitando procedimentos precoces em indivíduos com maior suscetibilidade genética. Em indivíduos já diagnosticados, poder-se-á proporcionar-lhes educação no sentido de evitar ao máximo determinados *triggers* e, relativamente àqueles, cuja evicção é praticamente impossível, prepará-los para que consigam melhorar e até controlar esses mesmos *triggers*.

3.4 Diagnóstico

A realização de um diagnóstico é considerada a pedra basilar em que está assente a grande maioria da prática médica. Quando feito corretamente, o diagnóstico facilita a identificação de um prognóstico e a formulação de um regime terapêutico adequado. O erro no diagnóstico sujeita os doentes a um tratamento que, para além de desnecessário, poder-se-á apresentar como contraindicado ou até mesmo como potencialmente perigoso [58].

O diagnóstico da doença bipolar, tal como a maioria das doenças psiquiátricas onde não podemos sustentar a decisão em marcadores biológicos, é feito clinicamente. Adicionalmente, impõe-se a necessidade de realizar um estudo relativo à história clínica do doente e história familiar por forma a eventualmente descortinar padrões que possam ser úteis no diagnóstico. Posto isto, e tendo por base a imensa heterogeneidade intrínseca à doença, o seu diagnóstico pressupõe um difícil e incontornável desafio. O estudo preconizado por Parker et al. [59] permitiu a obtenção do intervalo médio de tempo entre o aparecimento de um dos episódios humorais e a procura de ajuda clínica a qual, em média, rondaria os 8,6 anos. Em 2013, um estudo conduzido por Drancourt et al. [60], recorrendo a uma amostra de 501 com doença bipolar, concluiu que, em média, é necessário aproximadamente uma década até que o doente receba o correto diagnóstico e medicação. Os doentes tendem a procurar ajuda durante o primeiro episódio depressivo o que leva frequentemente ao diagnóstico erróneo de depressão major. A referida procura de ajuda não se verifica quando os doentes experienciam um eventual primeiro episódio (hipo)maníaco, uma vez que este é entendido pelo indivíduo, frequente, como algo não patológico. Na eventualidade do doente evidenciar sintomas psicóticos, a taxa de diagnósticos errados acresce exponencialmente, uma vez que é frequentemente confundido com esquizofrenia. Assim, doentes bipolares são diagnosticados, frequentemente e erroneamente com outras doenças psiquiátricas, mais comumente doenças relacionadas com ansiedade, esquizofrenia e distúrbios de personalidade [61]. Um diagnóstico pouco exato e tardio assume um enorme peso no mau prognóstico da doença e, como tal, é necessário trabalhar no sentido de contrariar este cenário.

Em termos de classificação poder-se-á subdividir esta patologia em doença bipolar tipo I, caracterizada como uma doença afetiva recorrente, que regista um ou mais episódios maníacos ou mistos, ou ambos, evidenciando pelo menos um episódio depressivo major. É possível ainda distinguir a doença bipolar tipo II a qual se caracteriza pela existência de um ou mais episódios de depressão major e, adicionalmente, pelo menos um episódio hipomaníaco [62].

De acordo com os critérios fornecidos pela *American Psychiatric Association* (APA), um episódio maníaco é definido como um período no qual os doentes experienciam um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Comparando episódios maníacos e hipomaníacos concluímos que ambos apresentam sintomas bastante semelhantes, no entanto, os distúrbios humorais exibidos durante episódios hipomaníacos não são considerados suficientemente graves para causar uma alteração pronunciada a nível social ou ocupacional. Relativamente aos episódios mistos, estes são caracterizados por um período de duração de

pelo menos uma semana onde os critérios dos episódios maníacos e de depressão major estão presentes [63].

No que concerne aos episódios de depressão major, estes consistem num período de pelo menos duas semanas onde predomina um humor depressivo ou de perda de interesse e/ou prazer em praticamente todas as atividades. Em termos de frequência, refira-se que os episódios maníacos ocorrem menos frequentemente, comparativamente com os depressivos [63,64].

Dentro do espectro da doença bipolar é possível discernir ainda um outro subtipo da doença - o transtorno ciclotímico. Este caracteriza-se pela existência de um período de pelo menos dois anos, em adultos, ou de um ano em crianças e adolescentes em que o doente evidencia vários períodos com sintomas hipomaniacos que não satisfazem os critérios de episódios hipomaniacos e ainda vários períodos com sintomas de índole depressiva que não satisfazem os critérios de episódio depressivo major. Durante o período anteriormente citado, os vários episódios deverão ocupar mais de metade do tempo e o doente não poderá permanecer sem sintomas por mais de dois meses consecutivos. O transtorno ciclotímico considera-se uma face do espectro, com menos consequências deletérias, na medida em que os sintomas exibidos, por norma, não causam sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do doente. Em termos sumários, tem como característica essencial a cronicidade, oscilação do humor e início insidioso. Note-se que perante a ocorrência de um episódio depressivo major, de um episódio hipomaniaco ou maníaco, impera a necessidade de novo diagnóstico e, segundo dados epidemiológicos fornecidos pelo DSM-V, 15-50% dos doentes com transtorno ciclotímico desenvolvem posteriormente transtorno bipolar tipo I ou II [64]. A tabela do anexo II tem como principal objetivo esquematizar os aspetos-chave essenciais no correto diagnóstico da doença bipolar tipo I e tipo II.

3.5 Prognóstico

Ao longo desta dissertação foi realçado o quão reservado é o prognóstico da doença bipolar. De acordo com informação obtida na literatura, 80% dos indivíduos com doença bipolar experienciam, nos primeiros 2 anos após o episódio inicial, o reaparecimento de um dos polos da doença [65,66]. A utilização do lítio, enquanto regulador de humor na gestão do transtorno bipolar, remonta ao século XX e, até aos dias de hoje, permanece como o tratamento *gold standard* [67,68]. No entanto, a taxa de resposta ao tratamento profilático da doença bipolar utilizando lítio é amplamente variável. Em 2001, Baldessarini et al. [69] reportaram que apenas 30% dos doentes tratados com lítio se consideram altamente responsivos. No entanto, o corolário da prática clínica diária revela que em média cerca de 30% dos doentes consideram-se parcialmente responsivos e mais de 40% não responsivos, o que significa que, nestes últimos, a introdução do lítio não irá surtir mudanças no decurso da doença [69,70]. O facto de o fármaco de eleição acarretar este nível de variabilidade corrobora o quão reservado é o prognóstico.

Existem fatores que apontam para um pior prognóstico, dos quais eu gostaria de destacar: historial de problemas no local de trabalho, traços psicóticos, traços depressivos entre períodos de mania, sexo masculino, ideação suicida, padrão repetido de depressão - mania - eutímia, diagnóstico tardio e diagnóstico prévio erróneo.

Do outro lado da balança figuram fatores que sugerem um melhor prognóstico, dos quais eu gostaria de enaltecer: duração da fase maníaca (quanto menor melhor), despoletar tardio da doença, número reduzido de comorbilidades, poucos ou nenhuns traços psicóticos e conveniente educação do doente e família [71].

Analisando os diversos fatores suprarreferidos, sublinhar o papel manifestamente profícuo da educação e da necessidade de convergir esforços e ferramentas para melhorar o prognóstico da doença. Os esforços relativos à educação deverão ser dirigidos ao doente mas também à sua família, acarretando consequências positivas e palpáveis, acabando por culminar no aumento da *compliance* e na melhoria da qualidade de vida dos doentes [72].

Dever-se-á fornecer uma explicação biológica sobre a doença por forma a diminuir sentimentos de culpa e mais uma vez trabalhar no sentido de promover a *compliance*. Adicionalmente, dever-se-á facultar informação relativa à forma como se deve monitorizar a doença, promovendo assim a consciencialização de sinais precoces e sintomas. O reconhecimento destas alterações figura como uma poderosa ferramenta na prevenção de eventuais recaídas.

3.6 Fatores Genéticos

A genética constitui uma ciência pertencente ao ramo da biologia que se debruça sobre o estudo dos genes, variação genética e a hereditariedade em organismos vivos [73]. Atualmente, é um termo familiar à maioria do comum dos mortais, no entanto a origem desta ciência remonta ao século XIX quando Gregor Mendel, considerado o pai da genética e recorrendo a estudos com ervilhas, estabeleceu um conjunto de regras de hereditariedade que marcariam o início do desenvolvimento dos conceitos de genética [74]. Note-se que a noção de hereditariedade já existia e este conhecimento, ainda que empírico, estava presente em diversas áreas, nomeadamente no âmbito da agricultura quando se cruzavam plantas ou animais com o intuito de favorecer o aparecimento de determinados traços desejáveis. Volvidos quase dois séculos o conhecimento relativo a esta matéria aumentou e tem vindo a aumentar de forma exponencial. Atualmente é sobejamente entendido que cada recém-nascido herda o material genético de ambos os progenitores o qual traduzir-se-á na expressão de um conjunto de traços que globalmente convergem dando lugar à individualidade que caracteriza cada um de nós. Logicamente que a expressão e manifestação de determinados traços está ainda dependente da influência ambiental [75].

A transmissão e presença de determinados genes influenciam a expressão de diversas doenças ou, em algumas situações específicas, potenciam o seu aparecimento, colocando o indivíduo num risco acrescido de desenvolvimento destas, isto é, tornando-o mais suscetível. Sabe-se

que o despoletar do transtorno bipolar está fortemente dependente de uma contribuição genética, premissa sustentada por diversos estudos com doentes bipolares, familiares e gémeos. No entanto, contrastando com a maioria das doenças e à imagem de grande parte das doenças psiquiátricas, o peso desta influência é no mínimo complexa. Múltiplos alelos, comuns a outras doenças de índole igualmente psiquiátrica, parecem estar na base do aparecimento da doença, embora cada um deles constitua, individualmente, um baixo risco [76-79].

As aplicações da genética são tão vastas que seriam suficientes para a conceção de uma só dissertação. No entanto, enquanto futuro profissional do ramo das ciências farmacêuticas, não poderia deixar de enaltecer o papel desta área no diagnóstico e desenvolvimento de novos fármacos. As doenças de etiologia genética pressupõem a existência de alterações a nível do material genético, isto é, mutações correspondentes a um desvio da normalidade.

Identificada essa alteração poder-se-á desvendar o papel desta em termos fisiológicos e perceber de que forma esta mutação altera determinados processos biológicos. Adicionalmente, essa variação genética pode ser replicada em modelos animais por forma a perceber o seu efeito mais detalhado, permitindo estudar a situação de forma mais minuciosa. Uma vez entendido o curso da doença e as implicações fisiológicas desta, podemos, recorrendo ainda a modelos animais, testar a eficácia e segurança de diversos compostos, possibilitando retirar conclusões factuais nesse âmbito.

Gostaria ainda de referir a importância desta área na escolha da terapêutica para diferentes tipos de patologias. Nesse sentido, surge a farmacogenética enquanto ciência que estuda a variabilidade genética individual e a forma como esta influencia a resposta a determinado fármaco. Este conceito assumirá, num futuro próximo, elevada importância na seleção da terapia imposta, nomeadamente ao doente bipolar, marcando assim a diferença, possibilitando escolher a opção mais efetiva [80]. A bibliografia aponta ainda para a influência de fatores genéticos na responsividade ou não ao tratamento com lítio. Nesse sentido, o futuro reservar-nos-á a possibilidade de optar pelas melhores escolhas terapêuticas, escolhas essas baseadas em dados factuais, contrariamente à escolha frequentemente empírica e baseada no método tentativa-erro que atualmente, infelizmente, vigora.

Posto isto, reservo este ponto para retratar o peso da genética no transtorno bipolar, recorrendo aos estudos que mais influência tiveram nesse sentido - GWAS (*Genome-Wide Association Study*) - e enumerarei o conjunto de genes que parece influenciar o despoletar da doença. Finalmente, debruçar-me-ei sobre a farmacogenética e de que forma esta poderá ser útil e conduzirá, no futuro, a melhores resultados no que concerne à gestão farmacoterapêutica da doença bipolar.

3.6.1 GWAS

Em 1990 iniciou-se o *Human Genome Project* (HGP) cujo objetivo passava por determinar o mapa genético humano, o mapa físico de todos os cromossomas humanos e finalmente a sequência completa do DNA humano [81]. Findado em 2003, o programa atingiu os objetivos previamente propostos, culminando na produção de uma sequência de referência precisa para cada cromossoma humano, com um pequeno número de falhas. O HGP proporcionou fundamentações para estudos subsequentes relativamente a variações genómicas humanas e, adicionalmente, foi essencial no desenvolvimento de tecnologias de sequenciação cuja importância atual é bastante elevada [82]. Finalmente, ficou claro que a maior parte das variações genéticas são compostas por *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) os quais representam variações individuais de um dos pares de nucleótidos que ocorrem regularmente ao longo do genoma aproximadamente a cada 1000 bases, contabilizando-se um total de, sensivelmente, 3,5 milhões em todo o genoma [83].

Após a conclusão do HGP, diversas técnicas emergiram, das quais gostaria de destacar o GWAS. De uma forma sumária, poder-se-á dizer que esta abordagem assenta na comparação entre o genoma de dois grupos, com intuito de descortinar variações genéticas associadas eventualmente a determinado traço. Aplicando este conceito à doença bipolar e recorrendo a uma amostra elevada composta por 2 grupos distintos, um deles com a doença outro sem, é feita a comparação entre ambos os genomas por forma a descobrir eventuais variações genéticas que sejam mais comuns no grupo com a doença e as quais poderão estar na origem da mesma. Em primeiro lugar é necessário obter o DNA dos participantes de ambos os grupos, a partir de sangue ou de saliva. Efetua-se a purificação das amostras as quais são alvo de sequenciação por meio de ferramentas laboratoriais automáticas. Estas ferramentas laboratoriais irão procurar no genoma dos participantes marcadores de variação genética escolhidos de forma estratégica - SNP. Concluído o GWAS, teremos um gráfico "*Manhattan Plot*" em que o eixo do "X" corresponde ao total de cromossomas discriminados individualmente e o eixo do "Y" correspondente à amplitude dessa diferença estatística, isto é, quanto mais acima do eixo mais significativa será essa variação e maior a probabilidade de esta estar associada à doença. Isto é particularmente útil na medida em que é necessário discernir os SNP's que correspondem a meras flutuações normais dos que são suficientemente significantes e podem corresponder de facto a uma variação genética causal [84,85]. Exploremos agora, a forma como são analisados os resultados dos GWAS. O anexo IV exemplifica um diagrama de *Manhattan*, obtido a partir de um dado GWAS. Imagine-se, hipoteticamente, que o estudo pretende comparar uma amostra de doentes bipolares com doentes não bipolares. A letra A, correspondente ao cromossoma 19, aponta para um SNP onde a diferença de frequência é de tal modo acentuada que poderá estar na génese do aparecimento da doença. É importante ter noção que isto figura como uma mera analogia visto que a origem da doença bipolar é poligénica. O anexo V evidencia o *Manhattan Plot* obtido a partir do GWAS realizado por Muhleisen et al. [86], no qual são discriminados os diferentes genes identificados, bem como a sua localização.

É necessário compreender que esta abordagem apenas aponta para determinadas regiões do genoma, não especificando os genes causais. Mesmo as próprias variações genéticas poderão não causar diretamente a doença e apenas acompanharem as verdadeiras variações causais. Nesse sentido é necessário cumprir um conjunto de passos adicionais com o intuito de sequenciar as bases de DNA dessa região específica por forma a descortinar a real variação genética e as implicações desta.

A realização do primeiro GWAS sobre a doença bipolar data de 2007, preconizado pelo The Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) recorrendo a uma amostra composta por 1868 doentes e 2938 controlos [87]. Desde então, múltiplos estudos foram conduzidos recorrendo a amostras sucessivamente maiores, fator deveras importante nesta abordagem. Um dos últimos GWAS realizados, já em 2016, utilizou uma amostra composta por mais de 40.000 indivíduos [88]. Este género de estudos, mesmo quando abrange um número elevado de indivíduos, é insuficiente para detetar as variações genéticas com um elevado grau de confiança. Nesse sentido, surge uma das vantagens deste tipo de abordagem, isto é, a possibilidade de realizar a meta-análise de vários resultados de diversos GWAS. A meta-análise é uma técnica estatística que permite a integração de dois ou mais estudos; neste caso em particular, consiste na integração e convergência de várias amostras e resultados provenientes de vários estudos de GWAS por forma a garantir maior consistência a nível de resultados e maior capacidade na deteção de mais variações [89].

A tabela presente no anexo VI, pretende sumarizar alguns dos vários GWAS já realizados neste âmbito e os genes significantes que, por consequência, foram descobertos: ANK3, CACNA1C, ODZ4, NCAN e ADCY2. O grande desafio passa por elucidar os mecanismos moleculares que estas variações genéticas acarretam e de que forma as mesmas contribuem para a patofisiologia da doença bipolar.

Em suma, os GWAS proporcionaram a identificação de vários genes que comprovam a hereditariedade da doença bipolar, ainda que parcialmente. Enquanto é desenvolvido trabalho no sentido de perceber de que forma essas variações conduzem a distúrbios neurobiológicos, mais GWAS são realizados e com amostras cada vez maiores, permitindo resultados sucessivamente mais robustos. Estudos de sequenciação de DNA estão, correntemente, a produzir quantidades enormes de informação e a combinação dessa informação através de esforços colaborativos entre várias instituições e investigadores irá, a médio-prazo, conduzir à identificação de variações genéticas que influenciam o risco da doença bipolar [90]. A formação do “The Bipolar Sequencing Consortium” é a prova disso mesmo. Trata-se de um consórcio formado por mais de 9 grupos de investigação que colaboram conjuntamente e com o mesmo objetivo - identificar as variações genéticas que influenciam o risco do despoletar da doença [91]. A proficuidade da convergência de esforços no ramo da ciência é clara, havendo inúmeras situações que o comprovam. A realização do HGP é um exemplo proeminente que corrobora a informação supramencionada, nesse sentido,

a convergência de esforços verificada com a criação do “The Bipolar Sequencing Consortium” faz todo o sentido e certamente trará mais e melhores conclusões.

3.6.2 Variações genéticas raras

Os GWAS apenas desvendaram superficialmente a variabilidade genética no que concerne à doença bipolar. Pensa-se que mutações raras em regiões codificantes de determinados genes constituam apenas a ponta do iceberg. Um exemplo claro que sustenta a informação a cima referida é que só muito recentemente estão a ser exploradas as funcionalidades das regiões de DNA não codificantes, no desencadear da doença bipolar [92].

As variações genéticas comuns apenas explicam uma pequena percentagem do risco genético e as consequências funcionais dos SNP permanecem por esclarecer. Adicionalmente, convém frisar que a maioria dos SNP previamente reportados, não são específicos para a doença bipolar e que um número significativo de indivíduos carrega essas variações e, no entanto, aparenta ser saudável. O interesse em relação às variações genéticas raras tem, de facto, crescido substancialmente nos últimos anos e múltiplos autores conjeturam que estas poderão desempenhar um papel preponderante no despoletar de várias doenças psiquiátricas nomeadamente a bipolaridade. Berit Kerner, cientista visionária no estudo da genética no que concerne à doença bipolar e que conta no seu historial com a publicação de múltiplos artigos neste âmbito, refere que há evidência em relação ao papel desempenhado por mutações raras em genes expressos no cérebro no despoletar da doença [93].

As variações são consideradas raras quando presentes em menos de 1% da população. Estas podem ser particularmente importantes na compreensão das bases conceptuais de determinada doença, visto que, em termos evolutivos, são mais recentes e tiveram menos tempo para serem removidas pela seleção natural. Posto isto, é altamente provável que estas variações sejam potencialmente mais patogénicas quando comparadas com variações comuns e, consequentemente, poderão proporcionar uma visão mais clara e direta sobre a patofisiologia de determinada doença [94].

Atualmente, a contribuição de variações raras altamente penetrantes no aparecimento de uma fração elevada de doenças mendelianas é sobejamente clara e, pese embora o facto de ainda não terem sido descortinadas associações inquestionáveis entre estas variações e o aparecimento de doenças psiquiátricas é, atualmente, algo que figura como um dos grandes focos da investigação.

Em 2015, Ament et al. [95], sequenciaram o genoma de 200 doentes bipolares oriundos de mais de 41 famílias, focando-se em mais de 3000 genes com evidência prévia no envolvimento da doença. Concluída a sequenciação, os autores verificaram a presença de variações raras presentes em genes envolvidos na regulação da excitabilidade neuronal, sobressaindo principalmente o envolvimento de 2 grupos de canais iónicos: os recetores GABA-A e os canais de cálcio dependentes de voltagem. Concluído o estudo os autores defenderam que variações

raras com papel claro na excitabilidade neuronal contribuem para um risco aumentado do despoletar da doença.

Em 2013, Kerner et al. [96], sequenciaram o exoma de três filhas bipolares e um filho assintomático provenientes de um casal saudável, mas com um forte historial familiar de doenças psiquiátricas. No decorrer do estudo foram descobertas oito mutações bastante raras partilhadas pelas três filhas, ausentes no filho assintomático e relativamente raras em indivíduos saudáveis. Os resultados do presente estudo, segundo a autora, apontam para a ideia de que mutações de cariz raro desempenham um papel potencialmente patogénico na doença bipolar.

Em 2016, Kerner et al. [97], realizaram um outro estudo e, recorrendo a uma amostra de 15 doentes bipolares, procuraram sequenciar o exoma de todos eles. Os resultados deste estudo comprovaram que mutações deletérias raras em regiões codificantes podem estar relacionadas com a doença bipolar em famílias, nas quais esta é transmitida ao longo de várias gerações.

Um número avultado de estudos genéticos já foi realizado, bastantes mais estão atualmente em curso e no futuro mais e melhores estudos serão com certeza executados. Espera-se que futuramente a convergência dos resultados de todos estes estudos possam descodificar as variações genéticas - raras ou comuns - capazes de contribuir para a suscetibilidade do transtorno bipolar.

3.6.3 Copy-Number Variation

Recentemente foi descrita uma variação genética que emerge a partir de erros decorrentes da reparação e replicação do DNA e a que se dá o nome de *Copy Number Variation* (CNV). As CNV são variações genómicas estruturais cujo tamanho é superior a 1 kb, podendo ocorrer sob a forma de duplicações, deleções, inserções e inversões. À imagem dos SNP, as CNV ocorrem com alguma frequência, podendo ser inócuas ou nefastas consoante esta variação afete ou não a expressão de genes.

Poder-se-á afirmar que CNV raras têm tendência a ser mais patogénicas quando comparadas com as comuns e quanto maior for o tamanho da variação, mais provável é que afete um gene ou mesmo um conjunto de genes.

Na literatura encontram-se múltiplos estudos que sustentam a contribuição clara de CNV específicas no aparecimento de determinadas doenças, nomeadamente a esquizofrenia e alguns tipos de autismo. As inúmeras semelhanças entre a esquizofrenia e o transtorno bipolar contribuíram para que diversos autores se questionassem em relação ao papel das CNV na doença bipolar. Pese embora o facto de o número de estudos realizados neste âmbito para a doença bipolar serem manifestamente menores quando comparados com outras doenças, existem ainda alguns estudos nesse sentido. Um estudo realizado pelo WTCCC recorrendo a uma amostra com 1677 doentes bipolares e 2806 controlos procurou comparar, entre eles, a quantidade de CNV. A conclusão do estudo evidenciou que a quantidade de CNV nos doentes

bipolares não é substancialmente superior à dos controlos, referindo ainda que deleções extensas poderão estar na génese de traços psicóticos [98]. Em 2011 McQuillin et al. [99], recorrendo a uma amostra obtida a partir da *University College London*, procuraram comparar o número de CNV nos doentes bipolares e controlos, concluindo que os primeiros não evidenciavam quantidades superiores de CNV. Em 2012, Bergen et al. [100], serviram-se de uma amostra de 1507 doentes esquizofrénicos, 836 doentes bipolares e 2093 controlos, pretenderam comparar novamente o número de CNV. Os autores constataram que a associação à doença esquizofrénica é inegável contrastando com a doença bipolar. Em 2011 Priebe et al. [101], partindo de uma amostra composta por 882 doentes bipolares e 872 controlos, procuraram perceber a influência dos CNV no despoletar da doença bipolar. O autor referiu que a informação decorrente do estudo por ele preconizado sustenta a associação entre a presença de CNV e o despoletar precoce da doença. Em 2016, EK Green et al. [102], levaram a cabo um estudo, partindo de uma amostra com 2591 doentes bipolares, 6882 doentes esquizofrénicos e 8842 controlos. A realização deste estudo comprovou a associação de 3 dos 15 CNV previamente associados à esquizofrenia, optando os autores por realçar que a contribuição destas variações na bipolaridade é menor quando comparada com a esquizofrenia.

O papel deste género de variações no que concerne à doença bipolar permanece por esclarecer. Refira-se que as CNV parecem acarretar défices a nível cognitivo e intelectual e não parecem subsistir dúvidas em relação à forte influência destas no aparecimento de diversas doenças nomeadamente a esquizofrenia, doença que afeta, de forma proeminente, a componente cognitiva dos doentes, contrariamente à situação dos doentes bipolares que, regra geral, têm maior tendência em preservá-la. Nesse sentido, alguns autores sugerem que, este género de variações que conduzem a problemas de índole cognitiva, deverá desempenhar um papel diminuto no despoletar da doença bipolar [103].

3.7 Gestão da doença

3.7.1 Tratamento farmacológico

A gestão farmacológica da doença engloba duas fases distintas, o tratamento agudo que consiste na tentativa de remissão dos sintomas do episódio em questão, maniaco/misto ou depressivo e o tratamento de manutenção. Este último tem como objetivo a evicção de recaídas e a prevenção de recorrências, contribuindo ainda para a melhoria do funcionamento quer pessoal, profissional e social do doente.

Em Portugal, neste âmbito, vigoram dois documentos, uma Norma de Orientação Terapêutica (NOT) de 2011 e uma norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) de 2012 relativa à terapia farmacológica de manutenção na perturbação bipolar.

Debrucemo-nos sobre o tratamento agudo, mediante o aparecimento de um episódio misto ou maniaco a terapia alterar-se-á consoante a gravidade deste. Se por ventura o episódio for grave, optar-se-á por instaurar um esquema terapêutico composto pela associação entre o lítio ou valproato e um antipsicótico atípico (quetiapina, olanzapina, aripiprazol). Na

eventualidade da gravidade do episódio ser ligeira, instaurar-se-á um regime em monoterapia com lítio, valproato, um dos antipsicóticos atípicos mencionados ou carbamazepina. Posteriormente, é importante monitorizar a resposta terapêutica, os efeitos secundários e determinados parâmetros bioquímicos relevantes. Verificada a remissão dos sintomas, deve considerar-se a manutenção da terapia, caso contrário dever-se-á rever a estratégia terapêutica previamente escolhida e inclusive considerar a electroconvulsivoterapia (ECT). Perante um episódio depressivo, analisado o perfil de segurança e preferências do doente, dever-se-á optar por um regime monoterápico ou politerápico consoante, mais uma vez, a gravidade do episódio. Assim, perante um episódio grave ou moderado, impõe-se um regime composto por um AD inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) associado com lamotrigina ou quetiapina. Um episódio ligeiro acarreta a implementação da lamotrigina ou quetiapina, no entanto é de notar que estes esquemas se referem à gestão de um episódio depressivo desprovido de características maníacas. Finalmente, é necessário monitorizar a resposta terapêutica, eventuais efeitos secundários e, se necessário for, proceder-se-á à otimização da terapêutica, seja mediante o aumento da dose ou recorrendo à alteração do esquema terapêutico [104,105].

Pese embora o facto de ser notoriamente importante controlar as manifestações agudas da doença de forma rápida e efetiva, a pedra basilar da gestão da patologia é a instauração de um regime terapêutico de manutenção que efetivamente previna o aparecimento de novos episódios e possíveis complicações que daí advêm [106]. A terapia de manutenção deve ser efetuada em doentes bipolares tipo I após um primeiro episódio maniaco com consequências graves ou após dois ou mais episódios agudos (maníacos ou depressivos) de menor gravidade. Doentes com bipolaridade tipo II que exibam défice funcional significativo, risco considerável de suicídio, antecedentes de episódios frequentes ou uma evolução prolongada deverão ser igualmente submetidos à terapia de manutenção. Segundo a norma da DGS o tratamento deve ser mantido durante pelo menos dois anos após o aparecimento do episódio agudo, contrariamente ao tratamento de doentes com histórias de recaídas frequentes, traços psicóticos ou episódios maníacos graves, cujo tratamento deve ser prolongado durante pelo menos cinco anos [104]. Na literatura, tendo em conta o elevado risco de recorrência da doença bem como a elevada taxa de suicídio, diversos autores apontam taxativamente para a necessidade de tratamento farmacológico profilático durante toda a vida [107-110].

Recorde-se que o doente bipolar apresenta não apenas episódios agudos que preenchem os critérios de classificação para esses episódios, mas também toda a gama de variações em torno do eixo da eutimia com maior ou menor grau de oscilação e de afastamento. Pretende-se, com a instauração do regime de manutenção, alcançar um estado em que as variações em torno do eixo da eutimia correspondam à normalidade individual, isto é, equivalentes às variações prévias ao aparecimento da doença e que são reconhecidas tanto pelo doente como pelas pessoas que o rodeiam como sendo o seu padrão normal de comportamento. Desta forma, aproximamo-nos do pretendido, isto é, um estado de remissão quase completa.

A terapia de manutenção consiste na imposição de um regime terapêutico composto por um estabilizador do humor (lítio, valproato, olanzapina, quetiapina e aripiprazol - primeira linha - carbamazepina em segunda linha; ou lamotrigina quando os episódios depressivos são recorrentes) ou a combinação de dois estabilizadores quando a resposta em monoterapia tenha sido comprovadamente parcial na dose terapêutica indicada. A definição de estabilizador de humor é atualmente objeto de imenso debate, no entanto, parece haver consenso em relação ao facto de estes evidenciarem pelo menos duas das três seguintes propriedades: antimaniaca, antidepressiva e profilática e que não contribuam para o aumento do risco de episódios de polos opostos [111].

A utilização de um estabilizador de humor é insuficiente numa proporção significativa de doentes, pelo que, frequentemente, são instaurados regimes que integram para além do estabilizador de humor um antipsicótico [112,113].

A escolha do estabilizador de humor constitui uma decisão complexa na medida em que não há um agente capaz de exibir eficácia positiva relativamente a todo o espectro, significando assim que entre o arsenal terapêutico existente, não existe um agente capaz de ser qualificado como estabilizador de humor ideal [114]. Adicionalmente, dever-se-á ter em conta o perfil do doente, a preferência deste, a história de adesão a tratamentos anteriores, o grau de tolerabilidade face aos diferentes efeitos secundários, as contra-indicações farmacológicas, eventuais interações medicamentosas e a existência de outras comorbilidades. Quando não existem dados de resposta do próprio doente, dever-se-á ter em linha de conta a eventual existência de uma boa resposta a determinado estabilizador por parte de um membro da família que padeça igualmente da doença. Referir ainda que, devido às razões anteriormente mencionadas, o esquema terapêutico escolhido, está sujeito a alterações constantes. A *British Association for Psychopharmacology* (BAP) em 2016 publicou *guidelines* relativas à gestão da doença bipolar no *Journal of Psychopharmacology guidelines* relativas à gestão da doença bipolar. Tendo em conta diversos ensaios clínicos controlados e randomizados, a comparação entre taxas de admissão hospitalar nos últimos anos, bem como outro tipo de estudos, a comissão da BAP refere que em termos de eficácia no tratamento de manutenção, os fármacos encontram-se organizados de forma decrescente: lítio, valproato, olanzapina, lamotrigina, quetiapina, carbamazepina [115].

A utilização recorrente de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada não é recomendada, reservando-se para situações em que o doente respondeu beneficemente ao tratamento com antipsicóticos orais, mas cuja adesão terapêutica a estes é manifestamente reduzida [62].

Especial atenção deverá ser prestada à monitorização do tratamento, tendo em conta que a taxa de interrupção deste, nestes doentes, é manifestamente elevada. Os motivos são vários: a falta de consciência da doença, a desvalorização dos episódios, a expectativa de acessos de elevação de humor, eventuais efeitos secundários, o impacto destes na qualidade de vida do utente e o facto de mesmo com o tratamento poderem sobrevir novos episódios. No entanto dever-se-á realçar que a interrupção abrupta da medicação, particularmente do lítio, pode conduzir à precipitação de um episódio e à criação de resistência à medicação [62,115].

O lítio é uma substância ativa com um índice terapêutico estreito sobretudo tendo em conta as consequências renais que acarreta, evidenciando um elevado risco de toxicidade. Nesse sentido, especial atenção deverá ser prestada à dosagem utilizada e à titulação da dose. Posto isto, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de lítio entre o quarto e sétimo dia após o início da terapêutica, a um ritmo semanal após a obtenção de valores estáveis e finalmente a um ritmo semestral. Os inúmeros cuidados tidos durante a utilização do lítio enquanto agente estabilizador do humor reiteram os perigos inerentes à sua utilização [104,116].

Após a análise sumária de um conjunto de *guidelines* internacionais, relativamente à gestão da doença bipolar, os documentos nacionais pecam, a meu ver, pela inexistência de informação em relação à gestão da doença em adolescentes e crianças e perante doentes que exibam padrões de *rapid cycling*, situações estas que impelem a uma abordagem diferente e específica. A informação relativamente às *guidelines* internacionais, por mim analisadas parece ser superior, bem mais pormenorizada, estruturada e inclusive melhor organizada quando comparada com os documentos nacionais. Adicionalmente, referir que a norma da DGS sustenta bastante informação referenciando as *guidelines* clínicas do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2006 e, atualmente, encontra-se disponível uma versão mais atualizada do NICE do ano de 2014, justificando-se a sua publicação pela existência de avanços no conhecimento relativamente às abordagens de tratamento quando comparado com o documento anteriormente publicado [65].

Tendo por base a norma suprarreferida da DGS, encontra-se no anexo III uma tabela cujo principal objetivo é sumarizar a gestão farmacológica instaurada a doentes bipolares.

3.7.2 Farmacogenética: responsividade aos estabilizadores de humor

A farmacogenética é a ciência que procura estudar a variabilidade genética individual e de que forma esta influencia a resposta a determinado fármaco. A gestão farmacológica da doença bipolar envolve a utilização de estabilizadores de humor os quais evidenciam diferentes taxas de responsividade nos doentes, indiciando uma forte influência genética. Debruçar-me-ei, principalmente, sobre as variações genéticas associadas à responsividade do lítio pois a literatura regista um amplo número de estudos nesse sentido, contrariamente aos estudos com outros estabilizadores de humor os quais escasseiam.

Antes do emergir dos GWAS, uma das formas mais utilizadas para estudar a farmacogenética era através dos *candidate gene studies*. Estes géneros de estudos partem de uma hipótese específica, isto é, determinada variação genética, a qual será alvo de estudo, procurando descortinar a existência ou não de associação. Múltiplos estudos desta índole foram realizados com o intuito de verificar se determinadas variações genéticas estão na génese da resposta variável ao lítio a qual está comprovada. Após a realização desses estudos, diversas variações foram descritas, no entanto, a maior parte destas foi, posteriormente, alvo de replicações as quais não comprovaram o papel destas na responsividade ao lítio. Entre os vários resultados gostaria de destacar aqueles cuja evidência foi superior e cuja associação está presente em

mais do que um estudo: GSK3, CREB1, XBP1, transportador de serotonina e fatores neurotróficos derivados do cérebro. Convém salientar que a magnitude destes efeitos é de tal ordem elevada ao ponto de ser detetada por futuros GWAS, o que não foi o caso [117].

Os *candidate gene studies* contam com diversas limitações nomeadamente: o conhecimento limitado relativamente ao mecanismo de ação dos estabilizadores do humor e em particular do lítio; a abrangência geográfica é, regra geral, limitada; as amostras utilizadas são, por norma, manifestamente pequenas; a falta de uniformidade no que concerne aos regimes de tratamento com lítio [118,119].

Em relação ao lítio, cada SNP de um dado gene corresponde apenas a uma pequena variação da resposta ao lítio a qual ronda, aproximadamente, 1 a 2%. Posto isto, poder-se-á afirmar que a resposta ao lítio é poligénica e só mediante a análise simultânea de múltiplos genes e diversas variações nesses mesmos genes será exequível a obtenção de *guidelines* capazes de prever essa mesma resposta. Nesse sentido a realização de GWAS com o objetivo de identificar variações genéticas associadas à responsividade com o lítio evidencia maior utilidade comparativamente com os estudos anteriormente mencionados. As consequências do estudo e conhecimento relativo às variações genéticas que influenciam a resposta ao lítio ultrapassam largamente a mera identificação dessas variações. A patofisiologia da doença e o mecanismo de ação do lítio permanecem por elucidar e este género de estudos poderão proporcionar informações vitais no desvendar destas questões [118,119]. A criação, por parte do psiquiatra Shulze em 2008, do *The International Consortium on Lithium Genetics - ConLiGen-* corrobora a ideia supramencionada e visa, através da convergência de esforços, descortinar as variações genéticas que estão na génese da variabilidade de resposta ao lítio [120].

A ideia de que os GWAS poderiam desmistificar as variações genéticas capazes de influenciar a variabilidade a nível da resposta farmacológica levou à realização de vários GWAS. A tabela do anexo VII evidencia o conjunto de GWAS realizados nesse âmbito, incluindo informação relativa ao ano realizado, os autores do estudo, a amostra utilizada, resultados e comentários a esses mesmos estudos que obtive a partir da literatura.

Os doentes responsivos ao lítio parecem constituir um subtipo específico da doença, etiologicamente mais homogénea cujas causas remontam a anormalidades diretamente ou indiretamente relacionadas com os alvos do lítio. A heterogeneidade genética reduz a capacidade preditiva dos GWAS, logo a utilização deste subgrupo manifestamente mais homogéneo poderá ser a chave para a obtenção de mais e melhores resultados neste âmbito.

Tal como havia referido anteriormente, existem alguns estudos com outros estabilizadores de humor mas, comparativamente com o lítio, o número é manifestamente menor. Existem alguns *gene candidate studies* nesse âmbito os quais evidenciam diferentes resultados, no entanto, predominam estudos com resultados negativos [121,122]. Destaco um estudo com resultados preliminares que apontam para o polimorfismo no gene DRD2/ANKK1 o qual contribuí para uma resposta mais eficaz quando valproato é utilizado em conjunto com o dextrometorfano [123]. Dois outros estudos apontam para o facto do SNP localizado no gene

XBP1 (-116C/G) poder-se relacionar com a resposta ao valproato [124,125]. Gostaria ainda de referenciar três revisões bibliográficas que procuram explorar variadíssimas variações genéticas potencialmente relacionadas com a variabilidade de resposta dos vários estabilizadores de humor [126-128].

Pese embora o facto de múltiplos esforços terem sido canalizados na tentativa de descortinar variações genéticas associadas à resposta ao lítio e na identificação de biomarcadores fidedignos capazes de prever a resposta clínica, respostas e conclusões factuais permanecem por apurar. A arquitetura genética e fenotípica altamente complexa da resposta ao lítio transformam essas respostas e conclusões num autêntico desafio apenas passível de sobrepor com a convergência de esforços e recursos [129]. É ainda de notar, que a taxa de utilização do lítio tem decrescido nos últimos tempos, especialmente na América do Norte, contrastando com a nova geração de estabilizadores os quais têm sido cada vez mais utilizados fruto do marketing agressivo [130]. O estudo BALANCE, previamente referido na presente dissertação, refere que o lítio é o estabilizador de humor com maior taxa de eficácia e, tendo em conta avultada diferença de preços entre este e os restantes estabilizadores de humor, a escolha inicial do lítio deveria ser taxativa [67]. Na literatura estão descritos vários estudos que apontam para características clínicas e familiares comuns ao grupo de doentes bipolares considerados responsivos ao lítio [131,132]. Nesse sentido, enquanto não existir um marcador biológico capaz de prever a resposta ao lítio, os psiquiatras devem socorrer-se dessas características na escolha do regime terapêutico instaurado.

Neste preciso momento vários estudos estão a ser conduzidos, o ConLiGen continua a trabalhar no sentido de desvendar as bases genéticas que influenciam a resposta ao lítio, estão a ser sequenciados cada vez mais doentes e as amostras passíveis de serem utilizadas nos GWAS aumentam de dia para dia. Estamos a caminhar no bom sentido e no futuro espera-se que as variações genéticas responsáveis pelo despoletar da doença sejam conhecidas, o mecanismo de ação do lítio seja decodificado, os alvos terapêuticos dos diferentes estabilizadores de humor sejam descortinados, contribuindo para uma maior compreensão e consequentemente uma melhor gestão da doença. É uma questão de tempo até todas estas questões serem respondidas e espera-se que, no espaço de poucas décadas, todos estes estudos permitam retirar conclusões factuais com consequências palpáveis na vida de quem diariamente tem que lutar com a doença, culminando eventualmente na descoberta de novos fármacos mais eficazes e seguros.

3.7.3 Tratamento não farmacológico

A gestão do transtorno bipolar carece, indubitavelmente, da instituição de um regime farmacológico capaz de controlar os episódios agudos, consoante o seu aparecimento e ainda prevenir, retardando ao máximo, a ocorrência de novos episódios. A gestão farmacológica foi objeto de escrutínio no ponto anterior da presente dissertação, no entanto, mesmo quando são seguidas pormenorizadamente as indicações das *guidelines internacionais*, a farmacoterapia apenas conduz uma minoria dos doentes à remissão [133]. Posto isto, faz todo

o sentido recorrer e usufruir de todas as intervenções passíveis de serem utilizadas neste âmbito, por forma a melhorar o prognóstico, diminuindo a probabilidade de recorrência de episódios agudos, culminando numa melhoria da qualidade de vida do doente e daqueles que o acompanham. Nesse sentido, surgem as psicoterapias, as quais devem ser impreterivelmente introduzidas e integradas no plano de gestão da doença, acompanhando a farmacoterapia específica para esta. Assim sendo, debruçar-me-ei sobre as principais intervenções psicoterapêuticas passíveis de serem utilizadas na doença bipolar e cujo interesse tem aumentado proeminentemente, bem como as eventuais consequências positivas destas, tais como a: *Cognitive-Behavioural Therapy* (CBT), *PsychoEducation* (PE), *Interpersonal Social Rhythm Therapy* (IPSRT), *Family Focused Therapy* (FFT). Terminarei este ponto abordando a *EletroConvulsiveTherapy* (ECT) referindo quando é que esta deve ser utilizada.

A CBT assenta na suposição que as recorrências dos episódios humorais estão intimamente associadas a um pensamento predominantemente pessimista em resposta a diversos acontecimentos com os quais o doente se vai deparando e ainda a crenças disfuncionais relativamente ao mundo, ao futuro e a si próprio. A CBT à imagem da IPSRT, são intervenções originalmente desenvolvidas para o tratamento de depressão unipolar e posteriormente adaptadas para o transtorno bipolar logo faz todo o sentido que estas tenham maior grau de influência em episódios depressivos comparativamente com episódios maníacos. O principal foco da CBT passa por ajudar os doentes a gerir melhor os sintomas diários, melhorar a adesão ao tratamento farmacológico e ajudar a identificar potenciais *triggers* ambientais, contribuindo em última instância para a redução das flutuações humorais diárias [134,135]. Em 2006 Scott et al. [136] compararam, recorrendo a uma amostra de 253 doentes bipolares, a utilização integrada de CBT e farmacoterapia com a utilização apenas da farmacoterapia. Durante 3 anos não se registou diferença entre os grupos quer a nível da recorrência, quer a nível da duração dos episódios agudos ou gravidade dos sintomas. Em 2007, Miklowitz et al. [137] realizaram um ensaio clínico controlado e randomizado recorrendo a uma amostra de 293 doentes bipolares depressivos, cujo objetivo passava por avaliar o efeito do CBT, FFT, IPSRT - consideradas terapias intensivas - comparativamente com o cuidado colaborativo - intervenção baseada igualmente na educação do doente, mas de carácter mais simples. Os autores do estudo concluíram que a recuperação dos doentes sob terapia intensiva era mais célere comparativamente com os outros e que não existiam grandes diferenças entre as várias terapias intensivas [91]. A *Cognitive Behavioural Group Therapy* (CBGT) é uma variação da CBT, e tal como o nome indica é realizada em grupo. Em 2014, Gonzalez-Isasi et al. [139] recorrendo a uma amostra de 40 doentes bipolares compararam o efeito da CBGT em conjunto com a farmacoterapia comparativamente com apenas o recurso à farmacoterapia. Os doentes foram submetidos a um total de 20 sessões, realizando-se um *follow-up* 6 meses, 12 meses e 5 anos depois, que revelou menos sintomas depressivos e de ansiedade, menos hospitalizações e melhor funcionamento socio-ocupacional quando comparado com o grupo controlo (apenas farmacoterapia). Após uma revisão bibliográfica sobre o tema, a CBT parece

ser mais benéfica durante um episódio depressivo comparativamente ao papel desta no tratamento de episódios maníacos. Os benefícios desta intervenção durante o tratamento de manutenção permanecem, no entanto, questionáveis.

A PE constitui uma abordagem psicossocial simples com efeito substancial na prevenção de futuros episódios agudos do transtorno bipolar mediante a prestação de treino comportamental que por um lado melhora a visão do doente em relação à doença e por outro permite a identificação precoce dos sintomas e o desenvolvimento de estratégias úteis que lhe possibilitem lidar com a mesma. A PE promove a participação ativa dos doentes no seu tratamento o que proporciona a sensação de independência, melhora o elo de ligação entre terapeuta e doente e aumenta a sua consciencialização em relação ao enorme desafio que representa o viver e o tratar do transtorno bipolar. Considera-se uma intervenção flexível na medida em que é baseada nas necessidades do doente e focada na recuperação progressiva deste. A PE permite um melhor entendimento no que concerne ao curso da doença, possibilita a participação ativa do doente no planeamento da sua terapêutica, transmite métodos e estratégias úteis na prevenção de episódios, melhora a adesão medicamentosa o que culmina, efetivamente, na melhoria da qualidade de vida do doente [140]. Existem diversos estudos na bibliografia que apontam para a eficácia da PE na gestão de episódios agudos, no entanto, este tipo de intervenções aparenta ter mais impacto na fase de manutenção visto que estas terapias educacionais e comportamentais conduzem a uma melhoria funcional, social e ocupacional mais vincada durante a fase de eutímia [141,142]. Estas intervenções poderão ser prestadas individualmente ou em grupo, sendo que é possível, inclusive, incluir a família o que assegura uma monitorização regular no que concerne à recuperação do doente e uma identificação mais célere de sintomas que indiciam uma eventual recaída. Em 2010, D'Souza et al. [143] constataram que sessões de PE eram efetivas na prevenção de recaídas e de readmissões em meio hospitalar, quando comparadas com o grupo de doentes submetidos apenas à farmacoterapia. Em 2013, Javadpour et al. [144], partindo de uma amostra de 108 doentes bipolares, formaram dois grupos, o primeiro composto por doentes submetidos a 8 semanas de PE conjuntamente com o tratamento farmacoterapêutico e outro submetido apenas ao tratamento farmacoterapêutico. O conjunto de doentes que usufruiu das sessões de PE apresentou menos recaídas, menos sintomas maníacos e depressivos e, adicionalmente, revelou maior adesão medicamentosa comparativamente com o grupo de controlo. Em 2014, Kessing et al. [145], realizaram um estudo semelhante ao D'souza et al. [143] com resultados igualmente semelhantes, concluindo-se que a PE é útil na prevenção de episódios e na diminuição da re-hospitalização destes doentes, quando comparado com um regime meramente farmacológico.

A IPSRT encontra-se alicerçada em objetivos específicos os quais passam pela estabilização dos ritmos sociais e rotinas dos doentes por forma a melhorar a qualidade das relações interpessoais e promover a satisfação relativamente ao papel social desempenhado. O *design* desta técnica pretende cobrir os principais caminhos que conduzem à recorrência da doença

tais como acontecimentos altamente stressantes, a não adesão medicamentosa, problemas interpessoais e o stress que daí advém. Este é um tratamento de longa duração que consiste em 4 fases mediante a prestação de sessões, geralmente, a um ritmo semanal. Pretende-se promover rotinas diárias estáveis em relação aos horários das refeições, de sono e de acordar, baseado na ideia de que, desta forma, fortalece-se o ritmo circadiano do doente, prevenindo a ocorrência de episódios agudos e contribuindo para a manutenção do estado de eutímia. Adicionalmente, procura-se trabalhar no sentido de melhorar a gestão de sintomas afetivos, melhorar relações interpessoais e a sua gestão e promover o aumento da *compliance*. Aparentemente a instauração desta técnica parece ser profícua tanto no tratamento agudo como no tratamento de manutenção [146]. Num estudo conduzido por Rucci et al. [147] verificou-se que o IPSRT está associado a uma redução significativa das tentativas de suicídio em populações altamente vulneráveis. Em 2012, Swartz et al. [148], recorrendo a uma amostra de 25 doentes bipolares não medicados, aleatoriamente, submeteu metade a um tratamento com quetiapina e outra metade a sessões semanais de IPSRT, durante 12 semanas. Em ambos os grupos registou-se uma diminuição nos sintomas maníacos e depressivos, sendo que as diferenças entre os dois grupos foram escassas [148]. Em 2014, Inder et al. [149], partindo de uma amostra de 100 doentes bipolares dividiu-os em dois grupos: num deles os doentes foram submetidos a sessões de IPSRT e no outro os doentes foram sujeitos ao *Specialist Supportive Care (SSC)* que no fundo combina psicoterapia com PE. Volvidas 26 semanas, Inder et al. [149], verificaram uma melhoria quase equitativa em relação aos sintomas e funcionamento dos doentes pertencentes a esses dois grupos. Em 2016 foi realizada e publicada no *The British Journal of Psychiatry* uma revisão sistemática no que concerne às intervenções psicológicas na doença bipolar. Após a análise cuidada de um elevado número de ensaios clínicos controlados e randomizados concluiu-se que a qualidade dos resultados era baixa e que, conseqüentemente, não há evidência em relação ao benefício da IPSRT na gestão do transtorno bipolar [150].

A FFT é uma intervenção baseada em evidências para adultos e crianças com doença bipolar e inclusive para os familiares que cuidam destes doentes. O tratamento consiste em sessões conjuntas onde se explora o curso da doença, e se trabalha no sentido de melhorar as capacidades de comunicação e de resolução de problemas. Pensa-se que estas sessões de educação familiar e desenvolvimento de *skills* possam ter impacto na redução da probabilidade de uma pessoa, com elevado risco de desenvolvimento da doença, a venha a desenvolver ou pelo menos sejam capazes de reduzir a gravidade dos sintomas ou o prejuízo funcional decorrente do seu despoletar. Após a análise de múltiplos ensaios clínicos controlados e randomizados verifica-se que a associação da farmacoterapia com a FFT parece acelerar a recuperação de episódios agudos, reduzir recorrências e ainda reduzir os níveis de gravidade sintomática [151]. Não poderia deixar de enaltecer o papel proeminentemente positivo desta intervenção na vida dos familiares que lidam diariamente com a doença algo que é frequentemente negligenciado [152]. Em 2000, Miklowitz et al. [153], realizaram um estudo com uma amostra de 101 doentes bipolares, os quais foram aleatorizados em dois

grupos, um onde os doentes foram submetidos a 21 sessões de FFT conjuntamente com a farmacoterapia e outro em que apenas se prestavam duas sessões educacionais em família conjuntamente com a farmacoterapia, como termo de comparação. Volvidos 12 meses, o autor inferiu que a FFT proporcionava maior capacidade profilática, sobretudo quando o doente experienciava episódios depressivos pese embora o facto de o efeito ser, segundo os autores, modesto. Em 2007, Miklowitz et al. [137], tal como mencionei anteriormente, realizaram um ensaio clínico controlado e randomizado por forma a avaliar o efeito do CBT, FFT e IPSRT tendo como termo de comparação o cuidado colaborativo. O decorrer do ensaio clínico controlado e randomizado supramencionado permitiu inferir algumas conclusões, nomeadamente o facto de as terapias intensivas, dentro das quais se inclui a FFT, proporcionarem uma recuperação mais célere dos doentes bipolares em estado depressivo. Em 2004, Solomon et al. [154], recorrendo a uma amostra de 91 doentes bipolares que experienciavam um dos polos da doença, procurou comparar o efeito da associação entre a FFT e farmacoterapia com utilização apenas da farmacoterapia. Não obstante o facto de a amostra utilizada ser manifestamente escassa, o estudo preconizado por Solomon et al. [154], não evidenciou diferenças significativas quanto ao tempo de recuperação e taxa absoluta de recuperação. O autor opta ainda por referir que os resultados por ele obtidos não provam a inutilidade do tratamento, questionam, no entanto, a sua validade e proficuidade no que concerne à utilidade desta intervenção em doentes bipolares em distímia. Com base na literatura, esta intervenção parece ser mais efetiva para os familiares que propriamente para os doentes. O nível de benefício para os doentes parece ser questionável e a resposta a esta pergunta carece de um maior e mais aprofundado número de estudos.

Realizado um apanhado geral sobre grande parte das intervenções psicossociais úteis na gestão da doença bipolar, subsiste a dúvida em relação ao tipo mais eficaz de intervenção e em que estadio da doença estas intervenções melhor se adequam [155]. Frequentemente a doença é caracterizada por problemas relacionados com *compliance*, stress psicossocial e problemas de índole interpessoal e, em termos gerais, poder-se-á afirmar que, com maior ou menor efeito em um ou outro destes pontos, todas estas intervenções acarretam melhorias substanciais em relação a estes aspetos. A única desvantagem deste género de tratamentos é a perda da confidencialidade e tendo em conta a robustez das vantagens poder-se-á afirmar que estas suplantam as desvantagens e a submissão destes doentes a estes tratamentos, na minha opinião, deveria ser taxativa. Posto isto, a terapia farmacológica de manutenção deverá ser acompanhada por medidas de psico-educação e de apoio psicológico, recorrendo à psicoterapia individual ou familiar, proporcionando uma aprendizagem que permita melhor lidar com o stress e ajude a melhorar um prognóstico que à partida é reservado [62]. Em relação à utilidade destas intervenções nas fases agudas da doença, esforços deverão ser feitos na realização de mais estudos por forma a podermos retirar conclusões factuais e objetivas, permitindo clarificar a real utilidade destas intervenções nestes casos.

Exploremos agora a utilidade da ECT e as bases conceptuais por detrás desta intervenção. A sua introdução remonta a um período pré-farmacológico onde predominava a execução de técnicas inovadoras e por vezes questionáveis. A evolução do termo eletrochoque para ECT deveu-se principalmente às conotações proeminentemente estigmatizantes, fruto da aplicação destes choques, no passado, como forma de tortura. Atualmente, a técnica é realizada de forma cuidadosa, com recurso a substâncias anestésicas promovendo-se a aplicação de choques com níveis estritamente definidos os quais resultarão numa convulsão com fins de índole terapêutica. Hoje, a sua utilização permanece controversa, sobretudo tendo em conta a sua contestável eficácia e os efeitos secundários de cariz cognitivo que dela resultam, amnésia retrógrada e anterógrada [156].

Em 2016, Santos et al. [157], realizaram um estudo com intuito de aferir da eficácia da ECT, conjuntamente com estabilizadores de humor, na terapia de manutenção em doentes bipolares e esquizofrénicos. Pese embora o facto de ter partido de uma amostra pequena, 31 doentes, os autores concluíram que a terapia de manutenção, recorrendo à ECT reduz o número de hospitalizações e diminui o tempo de hospitalização [158]. Em 2015, Tondo et al. [159], procuraram avaliar igualmente o efeito da ECT, conjuntamente com estabilizadores de humor, na terapia de manutenção em 41 doentes bipolares. Partindo da comparação entre 5 anos antes e 5 anos após a aplicação ECT, os resultados mostraram que 87,7% dos doentes registaram uma diminuição do número de episódios agudos, diminuição de admissões hospitalares e uma manutenção mais prolongada do estado de eutímia [159]. Exploremos agora o efeito da ECT no tratamento dos episódios agudos da doença. A eficácia da ECT na depressão unipolar é sobejamente conhecida, sendo frequentemente utilizada na depressão *major*. Assim sendo, não há nenhuma razão para questionar a eficácia da ECT no tratamento da depressão bipolar, cujos padrões e características se assemelham de forma contundente. Em 2009, um estudo conduzido por Bailine et al. [160], pretendeu comparar o efeito da ECT em doentes com depressão unipolar e doentes bipolares em estado depressivo, chegando à conclusão que as diferenças a nível das taxas de remissão eram mínimas, corroborando a eficácia do tratamento na depressão unipolar e bipolar. No que concerne ao tratamento de episódios maníacos a controvérsia em relação à sua eficácia emerge. A ECT, neste âmbito, é considerada como uma das últimas opções e a sua utilização restringe-se aos doentes refratários [161]. Doentes que exibam padrões mistos da doença, habitualmente são refratários à farmacoterapia e para estas situações a ECT apresenta-se como sendo uma boa alternativa. Medda et al. [162] procuraram comprovar a utilidade da ECT nestes doentes recorrendo a uma amostra de 197 indivíduos resistentes à farmacoterapia. Após a submissão dos doentes a ECT, 41,6% responderam ao tratamento e 30,5% remitiram. Este estudo proporcionou evidência robusta em relação à eficácia desta intervenção neste grupo específico de doentes e deixou bem patente o papel manifestamente importante da ECT no tratamento de situações mais complexas da patologia [157]. Em tom de curiosidade, referir que a taxa de utilização de ECT varia em termos geográficos, verificando-se uma maior utilização por parte dos países ocidentais na gestão da depressão *major* e por parte dos países

orientais de doenças como esquizofrenia onde, aproximadamente, 68% destes doentes já recebeu uma sessão de ECT [163].

3.8 Importância do envolvimento do farmacêutico

As doenças psiquiátricas continuam a proliferar a um ritmo avassalador bem como as inúmeras consequências, manifestamente negativas, que delas advêm. A sua gestão carece, indubitavelmente, da convergência de todos esforços e recursos passíveis de serem utilizados. A farmacoterapia figura como principal arma no combate à maior parte das doenças, nomeadamente as de índole psiquiátrica. O farmacêutico, enquanto profissional especialista do medicamento, pode marcar a diferença quer pela integração em equipas multidisciplinares quer pelo papel privilegiado que ocupa enquanto farmacêutico comunitário.

Os esquemas terapêuticos utilizados na gestão de doenças psiquiátricas no geral e do transtorno bipolar em particular, englobam a inclusão de fármacos com mecanismos de ação complexos, os quais acarretam uma lista extensa de efeitos secundários bem como múltiplas interações farmacológicas. Adicionalmente, referir que estes doentes apresentam, frequentemente, outras comorbilidades as quais impelem uma gestão terapêutica meticulosa. Os conhecimentos do farmacêutico no que concerne a esta matéria, farmacodinâmica e farmacocinética, são vastos e poderão marcar a diferença na gestão do regime terapêutico que melhor se adequa a determinado doente tendo sempre por base as suas características. A integração da classe farmacêutica em equipas multidisciplinares figuraria, sem sombra de dúvida, como uma mais-valia e, pese embora o facto de nacionalmente não ser prática comum, internacionalmente é conferido cada vez mais valor a esta integração. Várias instâncias governamentais e instituições de carácter internacional, nos últimos anos, procuraram promover a introdução de farmacêuticos em equipas de saúde multidisciplinares. A publicação, há mais de 10 anos, do *“Developing pharmacy practise”* na Suíça com o aval da OMS e da *International Pharmaceutical Federation (FIP)* corrobora a informação supramencionada e, após a sua análise, verificamos a existência de um ponto específico referente a isso mesmo - “farmacêutico enquanto membro de uma equipa de saúde” [164]. Esta tentativa de integração da classe farmacêutica torna-se ainda mais evidente quando determinados governos mostram estar dispostos a remunerar farmacêuticos em troca de serviços prestados conjuntamente com outros profissionais de saúde. Nos Estados Unidos da América (EUA) foi criado um serviço *“Medication Therapy Management”*, o qual foi delineado para facilitar a colaboração entre o doente, farmacêutico, médico e outros profissionais de saúde, tendo como objetivo primordial promover a utilização de esquemas terapêuticos seguros e eficazes [165]. Na Austrália o *“Home Medicines Review”* consiste numa revisão clínica ao domicílio do esquema terapêutico do doente por um farmacêutico devidamente creditado o qual poderá ser referenciado pelo médico de família ou escolhido pelo próprio doente [166]. O programa *“Medication Uses Review”* implementando pelo Reino Unido ou *“Medication Review Services”* por parte da Nova Zelândia, são outros exemplos claros que

sustentam a tentativa de inclusão dos farmacêuticos em equipas multidisciplinares, acabando ainda por enaltecer o quão relevante pode ser o papel do farmacêutico [167,168].

Na literatura, vários são os estudos que apontam para os inúmeros benefícios decorrentes da integração de farmacêuticos em equipas multidisciplinares na gestão de variadíssimas doenças, tais como as de índole psiquiátrica [169,170].

Um estudo baseado em entrevistas semiestruturadas a profissionais de saúde e doentes na Nova Zelândia reiterou o papel benéfico que o farmacêutico pode desempenhar enquanto membro integrante de uma equipa multidisciplinar na gestão de doenças do foro mental [171].

Atualmente, caminhamos para uma mudança de paradigma no que concerne ao papel do farmacêutico. A integração deste em equipas multidisciplinares faz parte dessa mudança e acompanha o aumento da complexidade de situações patológicas com que frequentemente nos deparamos. Anteriormente visto como um mero dispensador de medicamentos, hoje é sobejamente entendido o papel proeminentemente relevante que o farmacêutico pode desempenhar em contexto extracomunitário. O farmacêutico pode e deve figurar como um componente vital na escolha de determinados regimes terapêuticos em colaboração com a classe médica, tendo por base o imenso conhecimento que possui em relação a variadíssimos temas que influenciam intimamente o desenrolar dos vários tipos de doença. A complexidade do transtorno bipolar, da escolha do seu tratamento e a imensa heterogeneidade da doença justificam a necessidade de uma equipa multidisciplinar da qual faça parte um farmacêutico.

Exploremos agora de que forma o farmacêutico, em contexto comunitário, pode exercer a sua influência neste grupo de doentes. A acessibilidade e elevado grau de confiança que os doentes frequentemente desenvolvem com os farmacêuticos comunitários, faz com que estes profissionais ocupem uma posição deveras privilegiada. Diversos médicos reconhecem as capacidades do farmacêutico em melhorar a *compliance*, assumindo ainda que, a maior parte das vezes, os doentes estão mais predispostos a partilhar informação com os farmacêuticos em detrimento dos médicos [172]. O farmacêutico comunitário, através da adoção de uma postura pedagógica a nível dos possíveis efeitos secundários, potenciais interações medicamentosas, eventuais preocupações do doente e mostrando-se predisposto a esclarecer qualquer dúvida no que concerne à doença, pode contribuir para a melhoria da adesão medicamentosa e diminuição do número de recaídas. Um estudo realizado na Austrália revelou que os doentes, depois de desenvolverem uma relação séria e sincera com o farmacêutico, consideram a farmácia comunitária um local seguro e útil na discussão de problemas do foro mental [173]. Existem ainda diversos artigos que referem que a intervenção do farmacêutico é profícua na diminuição do risco de suicídio e de potenciais recaídas em diversas doenças mentais [174-176].

Nos últimos anos vários estudos publicados apontam para a capacidade dos farmacêuticos comunitários em identificar e referenciar doentes em risco de depressão, demonstrando que

esta pode ser uma oportunidade efetiva de envolvimento por parte destes profissionais [177,178]. O facto de os farmacêuticos serem capazes de descortinar situações de depressão corrobora o papel decisivo que o farmacêutico pode desempenhar na deteção de situações de descompensação do transtorno bipolar. Pessoalmente, durante o meu estágio em farmácia comunitária, prestei um atendimento a um doente problemático que entrou no estabelecimento numa hora de bastante afluência e exigiu ser atendido pois segundo ele padecia de bipolaridade. O comportamento que se seguiu aponta claramente para uma eventual descompensação da doença, talvez o futuro reserve maior poder de decisão ao farmacêutico ou pelo menos mais autoridade e confiança para atuar nestas situações recorrendo pelo menos à referenciação.

Doentes que padeçam de problemas de índole mental são seguidos frequentemente pelo mesmo médico para que este possa acompanhar o desenvolvimento da doença, salvo raras exceções. Nesse sentido, a meu ver, seria uma mais-valia estes doentes serem acompanhados igualmente pelo mesmo grupo de farmacêuticos. O facto de estes doentes necessitarem de adquirir medicação a um ritmo mensal permite uma monitorização próxima e cuidada na eventualidade do doente recorrer frequentemente à mesma farmácia. Tal situação confere oportunidade ao farmacêutico de reconhecer sinais, sintomas, alterações comportamentais ou determinados padrões que podem apontar para um desvio pronunciado do estado de eutímia.

Adicionalmente e, para além do papel proativo que o farmacêutico pode e deve adotar, o Seguimento Farmacoterapêutico poderá figurar como uma mais valia. Diversas farmácias a nível nacional e internacional prestam este serviço, maioritariamente para doentes idosos, crónicos e polimedicados. O Seguimento Farmacoterapêutico representa uma área de intervenção farmacêutica, no seguimento do conceito de farmácia clínica, em que o farmacêutico pode contribuir de modo efetivo para a melhoria da qualidade de vida dos seus doentes através da deteção de problemas relacionados com a medicação (PRM) e prevenção e resolução de resultados negativos associados à medicação (RNM), culminando na melhoria substancial da qualidade de vida. A utilização deste serviço farmacêutico acarreta, sem sombra de dúvidas, inúmeros benefícios, passando o doente a ser seguido por mais um profissional de saúde que está dentro da situação clínica do doente. Desta forma o doente participa na gestão ativa da doença, apercebe-se da sua complexidade, resultando numa maior abertura em relação à patologia, afastando o cenário de negação e culminando num aumento da adesão à medicação. Entre os métodos de Seguimento Farmacoterapêutico gostaria de destacar os critérios *Screening Tool for Older Person's Prescriptions* (STOPP) e *Screening Tool to Alert to Right Treatment* (START), critérios de Beers e método de Dáder.

O Seguimento Farmacoterapêutico, recorrendo à aplicação do método de Dáder, poderá ser útil no acompanhamento de doentes bipolares. O método de Dáder é uma ferramenta que pretende maximizar a eficácia e segurança da farmacoterapia mediante a prestação de diversas entrevistas. Desta forma, consegue-se elaborar a história farmacoterapêutica do doente, conhecendo as comorbilidades, tratamentos vigentes e eventuais queixas do doente.

O psiquiatra poderá e deverá socorrer-se dessa informação e dialogar com o farmacêutico por forma a atingir um consenso em relação à melhor forma de gerir a doença, tendo como foco apenas e só o bem-estar do doente. Atualmente encontra-se em vigor a realização de um ensaio clínico controlado e randomizado que pretende explorar a eficácia do método de Dáder em doentes bipolares tipo I. A utilidade desta intervenção está dependente destes resultados e de futuros estudos que poderão e deverão ser encetados [179].

Tendo por base a panóplia de *skills* que os farmacêuticos evidenciam no que concerne à revisão da terapêutica, na prestação de informação relativa aos medicamentos tanto para os doentes como para quem os prescreve, a capacidade destes em melhorar a adesão à medicação dos doentes, conclui-se que estes profissionais poderão assumir um papel preponderante no desenrolar de várias doenças, incluindo o transtorno bipolar. Mediante a integração de equipas multidisciplinares ou simplesmente usufruindo da posição privilegiada que o farmacêutico comunitário ocupa, estes profissionais poderão contribuir de forma proeminente para a melhoria da qualidade de vida destes doentes. Parece-me claro que as capacidades dos farmacêuticos estão a ser algo desvalorizadas e negligenciadas. Impera a necessidade de realizar mais estudos e maior trabalho burocrático no sentido de perceber a melhor forma de integrar farmacêuticos em equipas multidisciplinares e aproveitar, na plenitude, as capacidades que estes profissionais têm para oferecer neste âmbito [174,180,181].

4. Conclusão

Desde há umas décadas a esta parte, tem -se assistido à proliferação do número de doentes que padece de transtornos psiquiátricos, bem como das consequências, manifestamente pejorativas, que destes advêm, ao ponto de figurar como um dos flagelos da medicina atual. Entre a panóplia de doenças do foro psiquiátrico optei por me debruçar sobre a doença maniaco-depressiva. O que me cativou e me moveu foi, essencialmente, o padrão e características deveras complexas intrínsecas à doença e, finalmente, a escassez de respostas que contrastam com a vastidão de questões inerentes a esta enigmática patologia.

A meu ver, o estudo relativo a esta patologia reveste-se de enorme importância na medida em que, para além de afetar mais de 3% da população mundial, acarreta repercussões declaradamente negativas para os familiares e pessoas que rodeiam o doente, com consequências sociais e económicas devastadoras. Adicionalmente, importa referir que estes 3% constituem um valor enviesado o qual não reflete, com exatidão, o número total de doentes bipolares e muito provavelmente peca por defeito. Uma das principais razões reside no mau diagnóstico da doença consequência da imensa complexidade e elevado grau de semelhança com outras doenças de índole psiquiátrica. A perda de qualidade de vida é de tal forma proeminente que faz com que esta doença figure como a quinta maior causa de DALY entre as doenças psiquiátricas e doenças associadas ao consumo de substâncias. Tudo isto, aliado ainda aos gastos diretos e indiretos quantitativamente inimagináveis, reforça a

necessidade taxativa de realizar mais estudos por forma a contrariar ou pelo menos atenuar todas estas consequências.

Especial atenção deverá ser prestada à identificação de *triggers* e à educação dos doentes e seus familiares. A frequente ineficácia do atual arsenal farmacoterapêutico na gestão desta doença reitera a importância e necessidade desta educação que proporciona ferramentas e *skills* úteis, com efeitos palpáveis, na gestão dos *triggers* cujo papel é manifestamente claro e cuja influência na gênese desta doença é indubitável. A educação de doentes e seus familiares engloba inúmeras vantagens e tendo em conta que as desvantagens são praticamente inexistentes a sua inclusão na gestão desta patologia deveria ser imperativa. A literatura está repleta de artigos que comprovam a utilidade destas medidas e, a meu ver, em contexto nacional é algo que tem vindo a ser negligenciado. A introdução deste género de medidas e o realçar da importância destas potenciam amplamente a melhoria de um prognóstico que se revela como reservado. A inclusão destas medidas no sistema nacional de saúde deveria, na minha ótica, ser equacionada e pese embora tal situação envolva gastos elevados, estes, se por ventura suplantados, poder-se-ão traduzir em ganhos.

As normas internacionais exploradas neste trabalho revelam uma abordagem ao tema bastante aprofundada, contando com a inclusão, de forma bem mais pormenorizada, de diversos aspetos e noções cuja utilidade na gestão da doença é inquestionável. Posto isto e depois de analisados os documentos nacionais neste âmbito, a meu ver, estes deveriam ser alvo de revisão, ajustamento e inclusive reordenamento. A desafiante gestão deste género de doenças impele a existência de *guidelines* fidedignas, atualizadas, que englobem as mais variadas componentes da patologia e que explorem o maior número de aspetos e pormenores que poder-se-ão revelar como úteis. A meu ver a gestão desta doença deveria seguir uma sequência decisional predefinida por forma a uniformizar o *modus operandi* e evitar ao máximo a variabilidade que infelizmente é tão comum neste âmbito.

A genética representa uma ferramenta bastante útil no descortinar das bases conceituais relativamente a grande parte das doenças psiquiátricas hereditárias de origem poligénica como é exemplo a doença maniaco-depressiva. Atualmente, deposita-se muita esperança nesta ciência e na sua capacidade de desvendar variações genéticas que poderão estar na gênese da doença e de que forma estas se traduzem em alterações fisiológicas. Compreendida a patofisiologia da doença, poder-se-á trabalhar no sentido de procurar novos alvos terapêuticos, culminando, eventualmente, na descoberta de fármacos inovadores e que desempenhem um papel mais profícuo no tratamento da doença. O desviar das atenções para a farmacogenética, o desvendar do papel do lítio neste âmbito e a perceção da origem da variabilidade no que concerne à responsividade a este fármaco aparentam ser estratégias bastante interessantes e prometedoras. A acumulação de informação genética, a convergência de esforços através da criação do “CoLiGen” e do *Bipolar Sequencing Consortium* leva-nos a pensar que estamos a trilhar o caminho certo e conseqüentemente que será uma questão de décadas, se tanto, até conseguirmos desvendar todas as questões no que concerne à doença maniaco-depressiva.

Para terminar não poderia deixar de realçar o papel potencialmente benéfico que os farmacêuticos e as farmácias poderão desempenhar na gestão dos doentes bipolares. A diversificada panóplia de *skills* destes profissionais poderá ser preponderante na gestão de várias doenças, nomeadamente a bipolaridade. O farmacêutico pode marcar a diferença neste âmbito, seja mediante a deteção e conseqüente referenciação, seja através do acompanhamento do doente, seja mediante a monitorização da terapêutica - em contexto comunitário- seja pela integração destes profissionais em equipas multidisciplinares. A convergência de todos os esforços parece-me ser essencial para contrariar um prognóstico que à partida é manifestamente reservado. Esperemos que no futuro o doente bipolar deixe de apresentar um semblante tão carregado, a doença deixe de ser conotada pejorativamente e que os desafios e a luta que estes doentes e familiares, diariamente, enfrentam sejam cada vez menores.

5. Bibliografia

- [1] Tasca C, Rapetti M, Carta MG, Fadda B. Women and hysteria in the history of mental health. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012;8:110-9. doi:10.2174/1745017901208010110.
- [2] Coolidge FL, Segal DL. Evolution of personality disorder diagnosis in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Clin Psychol Rev* 1998;18:585-99. doi:S0272735898000026 [pii].
- [3] Soediono B. A Brief History of Madness. *J Chem Inf Model* 1989;53:10-33; 89-123; 184; doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
- [4] Merikangas KR, Jin R, He J, Kessler RC, Lee S, Sampson N a, et al. NIH Public Access. *Arch Gen Psychiatry* 2012;68:241-51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.Prevalence.
- [5] Eric R. Kandel. 2009 : WHAT WILL CHANGE EVERYTHING? Edge Found 2009.
- [6] Kittel-Schneider S, Lorenz C, Auer J, Weißflog L, Reif A. DGKH genetic risk variant influences gene expression in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2016;198:148-57. doi:10.1016/j.jad.2016.03.041.
- [7] Ota M, Hori H, Sato N, Yoshida F, Hattori K, Teraishi T, et al. Effects of ankyrin 3 gene risk variants on brain structures in patients with bipolar disorder and healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;10761482:1-9. doi:10.1111/pcn.12431.
- [8] Pandya SK. Understanding brain, mind and soul: contributions from neurology and neurosurgery. *Mens Sana Monogr* 2011;9:129-49. doi:10.4103/0973-1229.77431.
- [9] Hergenhahn BR. An Introduction to the History of Psychology. 6th ed. Wadsworth: Wadsworth Cengage Learning; 2009.
- [10] Brown WA. Images in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:968. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10111588.
- [11] Lomax M. The Experiences of an Asylum Doctor. 1st ed. London: George Allen & Unwin; 1921.
- [12] Baker MG, Kale R, Menken M. The wall between neurology and psychiatry. *BMJ* 2002;324:1468-9. doi:10.1136/bmj.324.7352.1468.
- [13] Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord* 2009;11:4-9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x.
- [14] Healy D. The Antidepressant Era. Harvard University Press; 1999.
- [15] Almeida OP. Does bipolar disorder have a benign course? *Int Psychogeriatrics* 2016;1-3. doi:10.1017/S1041610216001423.
- [16] Secretion F, Conjur GS, Attitude SP. Interviews with the dead n.d.
- [17] Kotsopoulos S. Aretaeus the cappadocian on mental illness. *Compr Psychiatry* 1986;27:171-9. doi:10.1016/0010-440X(86)90026-X.
- [18] Shah BN, Parmar MC. Phenomanology of mania (Bipolar -1) 2014:1-12.
- [19] Medical T. The Medical Basis Of Psychiatry. 3th ed. n.d.
- [20] Pichot P. [Circular insanity, 150 years on]. *Bull Acad Natl Med* 2004;188:275-84.

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- [21] Marneros A. Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2001;62:39-44. doi:10.1016/S0165-0327(00)00349-9.
- [22] Mason B, Brown E, Croarkin P. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behav Sci (Basel)* 2016;6:14. doi:10.3390/bs6030014.
- [23] Healy D, Harris M, Farquhar F, Tschinkel S, Le Noury J. Historical overview: Kraepelin's impact on psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:18-24. doi:10.1007/s00406-008-2003-4.
- [24] Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: an historical perspective. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:49-52. doi:10.1080/09540260500080534.
- [25] Raymond Lake C. Disorders of thought are severe mood disorders: The selective attention defect in mania challenges the kraepelinian dichotomy - A review. *Schizophr Bull* 2008;34:109-17. doi:10.1093/schbul/sbm035.
- [26] Wender P, Occhiogrosso M. Carl Gustav Jung, M.D., 1875-1961. *Am J Psychiatry* 2011;168. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10111588.
- [27] Nassir Ghaemi S. Bipolar spectrum: A review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investig* 2013;10:218-24. doi:10.4306/pi.2013.10.3.218.
- [28] American Psychiatric Association. *Mental Disorders, Diagnostic and Statistical Manual*. Acad Med 1952;27:365. doi:10.1097/00001888-195209000-00035.
- [29] Perris C. The importance of karl leonhard's classification of endogenous psychoses. *Psychopathology* 1990;23:282-90. doi:10.1159/000284673.
- [30] Marneros A, Angst J. *Bipolar Disorder 100 years after manic depressive insanity*. 2002.
- [31] Pichot P. The birth of the bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 1995;10:1-10. doi:10.1016/0767-399X(96)80069-1.
- [32] Del Porto JA. Evolução do conceito e controvérsias atuais sobre o transtorno bipolar do humor. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26:3-6. doi:10.1590/S1516-44462004000700002.
- [33] APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatr Assoc 1968;2th. doi:10.1176/appi.books.9780890423349.
- [34] Saunders KE a., Goodwin GM. The course of bipolar disorder. *Adv Psychiatr Treat* 2010;16:318-28. doi:10.1192/apt.bp.107.004903.
- [35] American Psychiatric Association. *DSM-III Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* 1980;III.
- [36] American Psychiatric Association. *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. vol. 33. 1994. doi:10.1073/pnas.0703993104.
- [37] Alloy LB, Nusslock R, Boland EM. The development and course of bipolar spectrum disorders: an integrated reward and circadian rhythm dysregulation model. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:213-50. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032814-112902.
- [38] Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:331. doi:10.1186/s12884-016-1127-1.
- [39] Normala I, Abdul HAR, Azlin B, Nik Ruzyanei NJ, Hazli Z, Shah SA. Executive function and attention span in euthymic patients with bipolar 1 disorder. *Med J Malaysia* 2010;65:199-203.
- [40] Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, Bodegard J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: A retrospective observational registry study. *Bipolar Disord* 2015;17:76-85. doi:10.1111/bdi.12234.
- [41] Alize J Ferrari1, 2, 3 | Emily Stockings4 | Jon-Paul Khoo2 | Holly E Erskine1, 2, 3 | Louisa Degenhardt3, 4 5 | Theo Vos3 | Harvey A Whiteford. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord* 2016;3099:1-12. doi:10.1016/S1473-3099(16)00026-8.
- [42] Proudfoot J, Whitton A, Parker G, Doran J, Manicavasagar V, Delmas K. Triggers of mania and depression in young adults with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012;143:196-202. doi:10.1016/j.jad.2012.05.052.
- [43] Greenberg S, Rosenblum KL, McInnis MG, Muzik M. The role of social relationships in bipolar disorder: A review. *Psychiatry Res* 2014;219:248-54. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.047.
- [44] Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord* 2011;129:79-83. doi:10.1016/j.jad.2010.08.030.
- [45] van der Schot AC, Vonk R, Brans RG, van Haren NE, Koolschijn PCMP, Nuboer V, et al. Influence of genes and

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- environment on brain volumes in twin-pairs concordant and discordant for bipolar disorder. Submitted 2007;66.
- [46] Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 2004;161:1814-21. doi:10.1176/appi.ajp.161.10.1814.
- [47] Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2016;193:165-74. doi:10.1016/j.jad.2015.12.055.
- [48] Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer C a, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 2013;70:677-85. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.896.
- [49] Cruz J, Terajima M, Shen L, Kellendonk C. Bipolar Disorder in Adult Offspring 2015;171:557-63. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070943.Serological.
- [50] Lagerberg TV, Aminoff SR, Aas M, Bjella T, Henry C, Leboyer M, et al. Alcohol use disorders are associated with increased affective lability in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016. doi:10.1016/j.jad.2016.09.062.
- [51] Leite RTP, De Oliveira Nogueira S, Do Nascimento JPR, De Lima LS, Da Nóbrega TB, Da Silva Virginio M, et al. The use of cannabis as a predictor of early onset of bipolar disorder and suicide attempts. *Neural Plast* 2015;2015. doi:10.1155/2015/434127.
- [52] O'Donnell KC, Gould TD. The behavioral actions of lithium in rodent models: Leads to develop novel therapeutics. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:932-62. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.04.002.
- [53] Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PKE, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry* 2014;171:1067-73. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111501.
- [54] Koenders MA, Giltay EJ, Spijker AT, Hoencamp E, Spinhoven P, Elzinga BM. Stressful life events in bipolar I and II disorder: Cause or consequence of mood symptoms? *J Affect Disord* 2014;161:55-64. doi:10.1016/j.jad.2014.02.036.
- [55] Erten E, Funda Uney A, Saatçioğlu Ö, Özdemir A, Fıstıkçı N, Çakmak D. Effects of childhood trauma and clinical features on determining quality of life in patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2014;162:107-13. doi:10.1016/j.jad.2014.03.046.
- [56] Johnson SL, Cuellar AK, Gershon A. The Influence of Trauma, Life Events, and Social Relationships on Bipolar Depression. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39:87-94. doi:10.1016/j.psc.2015.09.003.
- [57] Lin GG, Scott JG. Life Stress and Kindling in Bipolar Disorder: Review of the Evidence and Integration with Emerging Biopsychosocial Theories 2012;100:130-4. doi:10.1016/j.pestbp.2011.02.012.Investigations.
- [58] Lin GG, Scott JG. The Increasing Frequency of Mania and Bipolar Disorder: Causes and Potential Negative Impacts 2012;100:130-4. doi:10.1016/j.pestbp.2011.02.012.Investigations.
- [59] Parker G, McCraw S, Hadzi-Pavlovic D, Fletcher K. Costs of the principal mood disorders: A study of comparative direct and indirect costs incurred by those with bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *J Affect Disord* 2013;149:46-55. doi:10.1016/j.jad.2012.10.002.
- [60] Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, et al. Duration of untreated bipolar disorder: Missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:136-44. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x.
- [61] Young AH. Bipolar Disorder: Diagnostic Conundrums and Associated Comorbidities. *J Clin Psychiatry* 2009;70:e26. doi:10.4088/JCP.7067br6c.
- [62] Serra AV, Palha F, Araújo A, Pestana L, Ferreira L, Jara J, et al. Orientações baseadas na evidência para o tratamento farmacológico da perturbação bipolar: tratamento da depressão: parte II. *Acta Psiquiátrica Port* 2007.
- [63] Silverman JJ, Galanter M, Jackson-Triche M, Jacobs DG, Lomax JW, Riba MB, et al. The american psychiatric association practice guidelines for the psychiatric evaluation of adults. vol. 172. 2015. doi:10.1176/appi.ajp.2015.1720501.
- [64] Diagn M, Mentais SDET. Transtornos Depressivos - DSM - 5. 2013.
- [65] NICE NI for H and CE. Bipolar Disorder: Assessment and Management 2016.
- [66] Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression 2007:1288.

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- [67] Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Morriss R, Alder N, Juszczak E, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar i disorder (BALANCE): A randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375:385-95. doi:10.1016/S0140-6736(09)61828-6.
- [68] Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfenning A, Ritter P, Bauer M, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014;2:15. doi:10.1186/s40345-014-0015-8.
- [69] Baldessarini RJ, Tondo L. Does Lithium Treatment Still Work? *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:187. doi:10.1001/archpsyc.57.2.187.
- [70] Garnham J, Munro A, Slaney C, MacDougall M, Passmore M, Duffy A, et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: Results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord* 2007;104:185-90. doi:10.1016/j.jad.2007.03.003.
- [71] Stephen Soreff M. *Bipolar Affective Disorder: Practice Essentials, Background, Pathophysiology* 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/286342-overview#a7> (accessed October 29, 2016).
- [72] Doğan S, Sabanciogullari S. The effects of patient education in lithium therapy on quality of life and compliance. *Arch Psychiatr Nurs* 2003;17:270-5. doi:10.1053/j.apnu.2003.10.001.
- [73] Cachel S. The Growth of Biological Thought revisited. 1982. doi:10.1525/aa.1986.88.2.02a00160.
- [74] Gayon J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. *C R Biol* 2016;339:225-30. doi:10.1016/j.crv.2016.05.009.
- [75] Lynch M. *The Origins of Genome Architecture*. 2006.
- [76] McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *ArchGenPsychiatry* 2003;60:497-502. doi:10.1001/archpsyc.60.5.497.
- [77] Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, et al. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *J Affect Disord* 2008;106:229-40. doi:10.1016/j.jad.2007.07.001.
- [78] Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6.
- [79] Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the Danish National Registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet* 2012;3:1-12. doi:10.3389/fgene.2012.00118.
- [80] Lombard J, Doraiswamy PM. What is the role of pharmacogenetics in clinical psychiatry? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:1-4. doi:10.1517/17425255.2013.733696.
- [81] US Department of Health and Human Services. US Department of Energy. Understanding our genetic inheritance. The U.S. Human Genome project: The first five years: fiscal years 1991-1995 1990:1-91.
- [82] Hood L, Rowen L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Med* 2013;5:79. doi:10.1186/gm483.
- [83] McVean GA, Altshuler (Co-Chair) DM, Durbin (Co-Chair) RM, Abecasis GR, Bentley DR, Chakravarti A, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012;491:56-65. doi:10.1038/nature11632.
- [84] Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2007;13:197-207. doi:10.1038/sj.mp.4002012.
- [85] Yosifova A, Mushiroda T, Kubo M, Takahashi A, Kamatani Y, Kamatani N, et al. Genome-wide association study on bipolar disorder in the Bulgarian population. *Genes, Brain Behav* 2011;10:789-97. doi:10.1111/j.1601-183X.2011.00721.x.
- [86] Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun* 2014;5:3339. doi:10.1038/ncomms4339.
- [87] Wellcome T, Case T, Consortium C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78. doi:10.1038/nature05911.

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- [88] Hou L, Bergen SE, Akula N, Song J, Hultman CM. Genome-wide association study of 40 , 000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder 2016.
- [89] Zeggini E, Ioannidis J. Meta-analysis in genome-wide association studies. *Pharmacogenomics* 2009;10:191-201. doi:10.2217/14622416.10.2.191.Meta-analysis.
- [90] Shinozaki G, Potash JB. New Developments in the Genetics of Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16. doi:10.1007/s11920-014-0493-5.
- [91] BSC consortium - Bipolar Sequencing Consortium n.d. <http://metamoodics.org/bsc/consortium/> (accessed December 22, 2016).
- [92] Kerner B. Toward a deeper understanding of the genetics of bipolar disorder. *Front Psychiatry* 2015;6:1-6. doi:10.3389/fpsy.2015.00105.
- [93] Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet* 2014;7:33-42. doi:10.2147/TACG.S39297.
- [94] Goes FS. Genetics of Bipolar Disorder: Recent Update and Future Directions. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39:139-55. doi:10.1016/j.psc.2015.10.004.
- [95] Ament SA, Szelinger S, Glusman G, Ashworth J, Hou L, Akula N, et al. Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:3576-81. doi:10.1073/pnas.1424958112.
- [96] Kerner B, Rao AR, Christensen B, Dandekar S, Yourshaw M, Nelson SF. Rare Genomic Variants Link Bipolar Disorder with Anxiety Disorders to CREB-Regulated Intracellular Signaling Pathways. *Front Psychiatry* 2013;4:154. doi:10.3389/fpsy.2013.00154.
- [97] Rao AR, Yourshaw M, Christensen B, Nelson SF, Kerner B. Rare deleterious mutations are associated with disease in bipolar disorder families. *Mol Psychiatry* 2016;1-6. doi:10.1038/mp.2016.181.
- [98] Holmans P a, Owen MJ, Donovan MCO. Rare Copy Number Variants 2014;67:318-27.
- [99] McQuillin A, Bass N, Anjorin A, Lawrence J, Kandaswamy R, Lydall G, et al. Analysis of genetic deletions and duplications in the University College London bipolar disorder case control sample. *Eur J Hum Genet* 2011;19:588-92. doi:10.1038/ejhg.2010.221.
- [100] Bergen SE, O'Dushlaine CT, Ripke S, Lee PH, Ruderfer DM, Akterin S, et al. Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17:880-6. doi:10.1038/mp.2012.73.
- [101] Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA, Mattheisen M, Miró X, Strohmaier J, et al. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder (The American Journal of Human Genetics (2011) 88, (372-381)). *Am J Hum Genet* 2011;88:396. doi:10.1016/j.ajhg.2011.03.001.
- [102] Green EK, Rees E, Walters JTR, Smith K-G, Forty L, Grozeva D, et al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:89-93. doi:10.1038/mp.2014.174.
- [103] Kirov G. CNVs in neuropsychiatric disorders. - PubMed - NCBI 2015:1-2.
- [104] Saúde D-G de. Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto 2012:1-20.
- [105] Ordem dos Farmacêuticos. Normas de Orientação Terapêutica. 2011.
- [106] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:154-219. doi:10.3109/15622975.2013.770551.
- [107] Matuschka PR, Lewis S, Lippmann S. *Bipolar* 2006:30-41.
- [108] Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543.
- [109] Moon E, Chang JS, Kim MY, Seo MH, Cha B, Ha TH, et al. Dropout rate and associated factors in patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2012;141:47-54. doi:10.1016/j.jad.2012.02.025.
- [110] Khalsa HMK, Salvatore P, Hennen J, Baethge C, Tohen M, Baldessarini RJ. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: Predictive factors. *J Affect Disord* 2008;106:179-84. doi:10.1016/j.jad.2007.05.027.

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- [111] Pisanu C, Papadima EM, Del Zompo M, Squassina A. Understanding the molecular mechanisms underlying mood stabilizer treatments in bipolar disorder: Potential involvement of epigenetics. *Neurosci Lett* 2016. doi:10.1016/j.neulet.2016.06.045.
- [112] Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, Baker RW, Ate CAZAR. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone 2003;8:337-46.
- [113] Muzina DJ, Calabrese JR. Maintenance therapies in bipolar disorder: Focus on randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:652-61. doi:10.1111/j.1440-1614.2005.01649.x.
- [114] Grunze H. The search for the Holy Grail - the ideal mood stabilizer: fiction or futuro? 2002.
- [115] Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;1-59. doi:10.1177/0269881116636545.
- [116] Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium Poisoning. *J Intensive Care Med* 2016;885066616651582. doi:10.1177/0885066616651582.
- [117] Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry* 2015;20:661-70. doi:10.1038/mp.2015.4.
- [118] Adem Can, Thomas G. Schulze TDG. Molecular actions and clinical pharmacogenetics of lithium therapy. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;123:3. doi:10.1016/j.pbb.2014.02.004.Molecular.
- [119] Rybakowski JK. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: Current status of knowledge. *CNS Drugs* 2013;27:165-73. doi:10.1007/s40263-013-0040-7.
- [120] Martin Alda (Halifax, NS C, Michael Bauer (Dresden G, Maria Del Zompo (via phone from Cagliari I, Gonzalo Laje (Bethesda, MD U, Francis J. McMahon (Bethesda, MD U, Mirko Manchia (Cagliari I, et al. ConLiGen n.d. <http://www.conligen.org/index.html> (accessed December 29, 2016).
- [121] Yun DH, Pae CU, Drago A, Mandelli L, De Ronchi D, Patkar AA, et al. Effect of the dysbindin gene on antimanic agents in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Investig* 2008;5:102-5. doi:10.4306/pi.2008.5.2.102.
- [122] Wang Z, Fan J, Gao K, Li Z, Yi Z, Wang L, et al. Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) gene associated with treatment response to mood stabilizers in patients with bipolar I disorder. *J Mol Neurosci* 2013;50:305-10. doi:10.1007/s12031-013-9956-0.
- [123] Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Huang SY, et al. The DRD2/ANKK1 gene is associated with response to add-on dextromethorphan treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012;138:295-300. doi:10.1016/j.jad.2012.01.024.
- [124] Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, et al. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2008;32:204-8. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.08.010.
- [125] Kim B, Kim CY, Lee MJ, Joo YH. Preliminary evidence on the association between XBP1-116C/G polymorphism and response to prophylactic treatment with valproate in bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2009;168:209-12. doi:10.1016/j.psychres.2008.05.010.
- [126] Manji HK, Du J, Chen G. *Pharmacogenomics of Bipolar Disorder* 2013.
- [127] Squassina A, Manchia M, Del Zompo M. Pharmacogenomics of mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *Hum Genomics Proteomics* 2010;2010:159761. doi:10.4061/2010/159761.
- [128] Salloum NC, McCarthy MJ, Leckband SG, Kelsoe JR. Towards the clinical implementation of pharmacogenetics in bipolar disorder. *BMC Med* 2014;12:90. doi:10.1186/1741-7015-12-90.
- [129] Pisanu C, Melis C, Squassina A. Lithium Pharmacogenetics: Where Do We Stand? *Drug Dev Res* 2016;0. doi:10.1002/ddr.21341.
- [130] Gao K, Calabrese JR. Pharmacogenetics of lithium response: Close to clinical practice? *Lancet* 2016;387:1034-6. doi:10.1016/S0140-6736(16)00147-1.
- [131] Tighe SK, Mahon PB, Potash JB. Predictors of lithium response in bipolar disorder. *Ther Adv Chronic Dis* 2011;2:209-26. doi:10.1177/2040622311399173.
- [132] Sportiche S, Geoffroy PA, Brichant-Petitjean C, Gard S, Khan J-P, Azorin J-M, et al. Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016.

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

doi:10.1177/0004867416664794.

- [133] Miziou S, Tsitsipa E, Moysidou S, Karavelas V, Dimelis D, Polyzoidou V, et al. Psychosocial treatment and interventions for bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14:19. doi:10.1186/s12991-015-0057-z.
- [134] Swartz HA, Swanson J. Psychotherapy for Bipolar Disorder in Adults: A Review of the Evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2014;12:251-66. doi:10.1176/appi.focus.12.3.251.
- [135] Möller H-J, Nasrallah H a. Treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 6:9-17; discussion 28. doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0.Treatment.
- [136] Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:313-20. doi:10.1192/bjp.188.4.313.
- [137] David J, Miklowitz MWO. Psychosocial Treatments For Bipolar Depression: a 1-year Randomized Trial From the Systematic Treatment Enhancement Program 2007. doi:10.1001/archpsyc.64.4.419.Psychosocial.
- [138] David J, Miklowitz MWO, Kogan JN, Sachs GS, Thase ME, Thomas MR, Araga M, et al. Intensive Psychosocial Intervention Enhances Functioning in Patients With Bipolar Depression: Results From a 9-Month Randomized Controlled Trial n.d. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07020311.Intensive.
- [139] González Isasi A, Echeburúa E, Limiñana JM, González-Pinto A. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: A 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry* 2014;29:134-41. doi:10.1016/j.eurpsy.2012.11.002.
- [140] Stafford N, Colom F. Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:11-8. doi:10.1111/acps.12118.
- [141] Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 2004;6:480-6. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00136.x.
- [142] Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:123. doi:10.1017/S1461145706006900.
- [143] D'Souza R, Piskulic D, Sundram S. A brief dyadic group based psychoeducation program improves relapse rates in recently remitted bipolar disorder: A pilot randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2010;120:272-6. doi:10.1016/j.jad.2009.03.018.
- [144] Javadpour A, Hedayati A, Dehbozorgi GR, Azizi A. The impact of a simple individual psycho-education program on quality of life, rate of relapse and medication adherence in bipolar disorder patients. *Asian J Psychiatr* 2013;6:208-13. doi:10.1016/j.ajp.2012.12.005.
- [145] Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J. Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? *J Affect Disord* 2014;152-154:403-8. doi:10.1016/j.jad.2013.10.001.
- [146] Frank E. Interpersonal and Social Rhythm Therapy: A Means of Improving Depression and Preventing Relapse in Bipolar Disorder 2007. doi:10.1002/jclp.
- [147] Rucci P, Frank E, Kostelnik B, Fagiolini A, Mallinger AG, Swartz HA, et al. Suicide attempts in patients with bipolar I disorder during acute and maintenance phases of intensive treatment with pharmacotherapy and adjunctive psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2002;159:1160-4. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1160.
- [148] Swartz HA, Frank E, Cheng Y. A randomized pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression. *Bipolar Disord* 2012;14:211-6. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.00988.x.
- [149] Inder ML, Crowe MT, Luty SE, Carter JD, Moor S, Frampton CM, et al. Randomized, controlled trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:128-38. doi:10.1111/bdi.12273.
- [150] Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, Schulte P, Jones SH, Morriss R, et al. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;208:213-22. doi:10.1192/bjp.bp.114.157123.
- [151] Miklowitz DJ, Chung B. Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research. *Fam Process* 2016;x:1-17. doi:10.1111/famp.12237.

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- [152] Perlick DA, Miklowitz DJ, Lopez N, Chou J, Calvin C, Adzhiashvili V, et al. Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:627-37. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00852.x.
- [153] Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-Year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 2000;48:582-92. doi:10.1016/S0006-3223(00)00931-8.
- [154] Miller IW, Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI. Does adjunctive family therapy enhance recovery from bipolar I mood episodes? *J Affect Disord* 2004;82:431-6. doi:10.1016/j.jad.2004.01.010.
- [155] Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, Marcus PH, Nierenberg AA, Deckersbach T, et al. Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J Affect Disord* 2016;201:203-14. doi:10.1016/j.jad.2016.05.018.
- [156] Versiani M, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *J ECT* 2011;27:153-64. doi:10.1097/YCT.0b013e3181e6332e.
- [157] Palma M, Ferreira B, Borja-Santos N, Trancas B, Monteiro C, Cardoso G. Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Bipolar Disorder with Mixed Features. *Depress Res Treat* 2016;2016. doi:10.1155/2016/8306071.
- [158] Simons W, Wyckaert S, Sienaert P. Maintenance Electroconvulsive Therapy in Severe Bipolar Disorder 2016;32:23-8. doi:10.1097/YCT.0000000000000253.
- [159] Minnai GP, Salis P, Manchia M, Pinna M, Tondo L. What happens to the course of bipolar disorder after electroconvulsive therapy? *J Affect Disord* 2016;195:180-4. doi:10.1016/j.jad.2016.02.027.
- [160] Bailine S, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain MM, Rasmussen K, et al. Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:431-6. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01493.x.
- [161] Kellner CH, Ahle GM, Geduldig ET. Electroconvulsive therapy for bipolar disorder: evidence supporting what clinicians have long known. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1151-2. doi:10.4088/JCP.14com09498.
- [162] Medda P1, Toni C, Mariani MG, De Simone L, Mauri M PG. Electroconvulsive Therapy in 197 patients with a severe, drug-resistant bipolar mixed state: treatment outcome and predictors of response. *J Clin Psychiatry* 2015.
- [163] An F-R, Zhang L, Zhang Q-E, Ungvari GS, Ng CH, Chiu HFK, et al. Electroconvulsive therapy and its relationships with clinical characteristics and quality of life in Chinese psychiatric patients. *Psychiatry Res* 2016;246:246-9. doi:10.1016/j.psychres.2016.09.046.
- [164] Wiedenmayer K, Summers; RS, Mackie C a., Gous AGS, Everard M, Tromp D, et al. Developing pharmacy practice A focus on patient care. 2006:87.
- [165] Lemay G. Medication therapy management in community pharmacy practice. *Med Health R I* 2012;95:281-2.
- [166] Chen TF. Pharmacist-Led Home Medicines Review and Residential Medication Management Review: The Australian Model. *Drugs and Aging* 2016;33:199-204. doi:10.1007/s40266-016-0357-2.
- [167] Hatah E, Tordoff J, Duffull SB, Cameron C, Braund R. Retrospective examination of selected outcomes of Medicines Use Review (MUR) services in New Zealand. *Int J Clin Pharm* 2014;36:503-12. doi:10.1007/s11096-014-9913-1.
- [168] HM Government. The National Health Service Act 2006: The Pharmaceutical Services (Advanced and Enhanced Services) (England) Directions 2013 2013;2012:21. doi:7 Dec 2013.
- [169] Aljumah K, Hassali MA. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. *BMC Psychiatry* 2015;15:219. doi:10.1186/s12888-015-0605-8.
- [170] Gable KN, Stunson MJ. Clinical pharmacist interventions on an assertive community treatment team. *Community Ment Health J* 2010;46:351-5. doi:10.1007/s10597-009-9252-1.
- [171] Wheeler A, Crump K, Lee M, Li L, Patel A, Yang R, et al. Collaborative prescribing: A qualitative exploration of a role for pharmacists in mental health. *Res Soc Adm Pharm* 2012;8:179-92. doi:10.1016/j.sapharm.2011.04.003.
- [172] Bell JS, Aslani P, McLachlan AJ, Whitehead P, Chen TF. Mental health case conferences in primary care:

Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- Content and treatment decision making. *Res Soc Adm Pharm* 2007;3:86-103. doi:10.1016/j.sapharm.2006.05.005.
- [173] Mey A, Knox K, Kelly F, Davey AK, Fowler J, Hattingh L, et al. Trust and safe spaces: Mental health consumers' and carers' relationships with community pharmacy staff. *Patient* 2013;6:281-9. doi:10.1007/s40271-013-0032-1.
- [174] Bell S, McLachlan AJ, Aslani P, Whitehead P, Chen TF. Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review. *Aust New Zealand Health Policy* 2005;2:29. doi:10.1186/1743-8462-2-29.
- [175] Finley PR, Crismon ML, Rush a J. Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003;23:1634-44. doi:10.1592/phco.23.15.1634.31952.
- [176] Gisev N, Bell JS, O'Reilly CL, Rosen A, Chen TF. An expert panel assessment of comprehensive medication reviews for clients of community mental health teams. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:1071-9. doi:10.1007/s00127-009-0148-8.
- [177] Rosser S, Frede S, Conrad WF, Heaton PC. Development, implementation, and evaluation of a pharmacist-conducted screening program for depression. *J Am Pharm Assoc Japha* 2013;53:22-9. doi:10.1331/JAPhA.2013.11176.
- [178] Hare SK, Kraenow K. Depression screenings: developing a model for use in a community pharmacy. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2008;48:46-51. doi:10.1331/JAPhA.2008.07010.
- [179] Salazar-Ospina A, Amariles P, Benjumea DM, Gutierrez F, Faus MJ, Rodriguez LF. Effectiveness of the Dader Method for pharmaceutical care in patients with bipolar I disorder: EMDADER-TAB: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:174. doi:10.1186/1745-6215-15-174.
- [180] Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:10967-90. doi:10.3390/ijerph111010967.
- [181] Murphy AL, Phelan H, Haslam S, Martin-Misener R, Kutcher SP, Gardner DM. Community pharmacists' experiences in mental illness and addictions care: a qualitative study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2016;11:6. doi:10.1186/s13011-016-0050-9.
- [182] Ferreira MAR, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008;40:1056-8. doi:10.1038/ng.209.
- [183] Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MAR, Perlis RH, Chambert K, et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:558-69. doi:10.1038/sj.mp.4002151.
- [184] Smith EN, Bloss CS, Badner JA, Barrett T, Belmonte PL, Berrettini W, et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol Psychiatry* 2009;14:755-63. doi:10.1038/mp.2009.43.
- [185] Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, et al. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2009;150:1110-7. doi:10.1002/ajmg.b.30941.
- [186] Djurovic S, Gustafsson O, Mattingsdal M, Athanasiu L, Bjella T, Tesli M, et al. A genome-wide association study of bipolar disorder in Norwegian individuals, followed by replication in Icelandic sample. *J Affect Disord* 2010;126:312-6. doi:10.1016/j.jad.2010.04.007.
- [187] Sklar et al P. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011;43:977-83. doi:10.1038/ng.943.
- [188] Smith EN, Koller DL, Panganiban C, Szelinger S, Zhang P, Badner JA, et al. Genome-Wide association of bipolar disorder suggests an enrichment of replicable associations in regions near genes. *PLoS Genet* 2011;7. doi:10.1371/journal.pgen.1002134.
- [189] Lee MTM, Chen CH, Lee CC, Chong MY, Ouyang WC, Chiu NY, et al. Genome-wide association study of bipolar I disorder in the han chinese population. *Mol Psychiatry* 2010;1-9. doi:10.1038/mp.2010.43.
- [190] Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJM, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013;18:195-205. doi:10.1038/mp.2011.157.

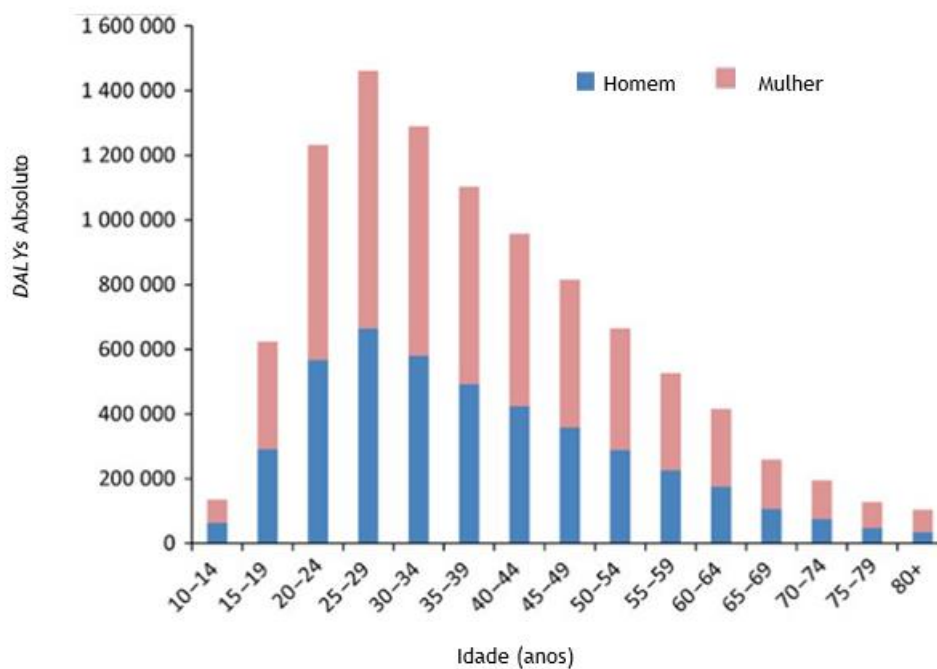
Doença maniaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

- [191] Green EK, Hamshere M, Forty L, Gordon-Smith K, Fraser C, Russell E, et al. Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample. *Mol Psychiatry* 2013;18:1302-7. doi:10.1038/mp.2012.142.
- [192] Xu W, Cohen-Woods S, Chen Q, Noor A, Knight J, Hosang G, et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in Canadian and UK populations corroborates disease loci including SYNE1 and CSMD1. *BMC Med Genet* 2014;15:2. doi:10.1186/1471-2350-15-2.
- [193] Smoller JW, Sc D, Ferreira MAR, Ph D, Mcquillin A, Ph D, et al. A Genomewide Association Study of Response to Lithium for Prevention of Recurrence in Bipolar Disorder 2009:718-25.
- [194] Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M, et al. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics* 2011;12:1559-69. doi:10.2217/pgs.11.102.
- [195] Schulze TG. The Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) genome-wide association studies of lithium response phenotypes in bipolar disorder 2012:36.
- [196] Chen C-H, Lee C-S, Lee M-TM, Ouyang W-C, Chen C-C, Chong M-Y, et al. Variant *GADL1* and Response to Lithium Therapy in Bipolar I Disorder. *N Engl J Med* 2014;370:119-28. doi:10.1056/NEJMoa1212444.
- [197] Song J, Bergen SE, Di Florio A, Karlsson R, Charney A, Ruderfer DM, et al. Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2015:1-8. doi:10.1038/mp.2015.165.
- [198] Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study. *Lancet* 2016;387:1085-93. doi:10.1016/S0140-6736(16)00143-4.

Doença maníaco-depressiva: uma patologia psiquiátrica intrigante.

Anexos

I - Comparação dos *Disability Adjust Life Years* na doença bipolar consoante a idade e género.



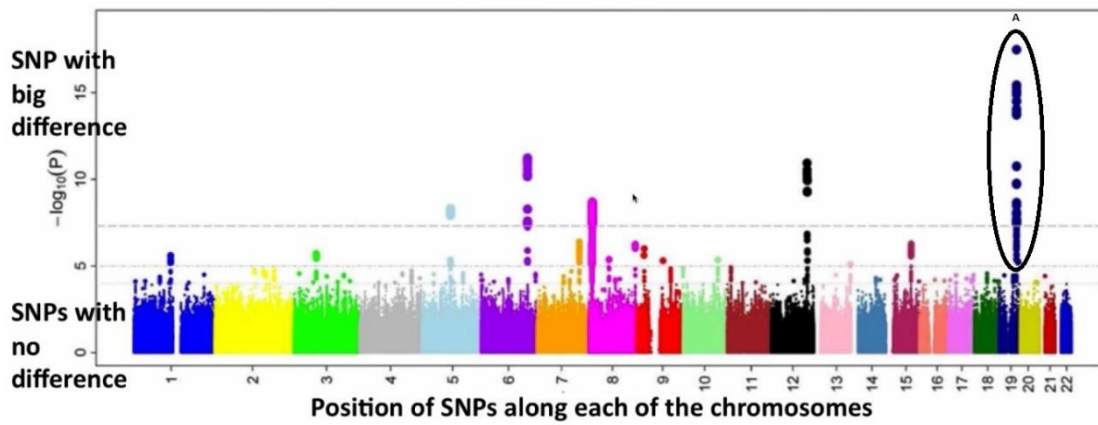
II - Diagnóstico do transtorno bipolar tipo I e II [64].

BP-I	BP-II	BP-I/II
Episódio Maníaco	Episódio Hipomaniaco	Episódio Depressivo Maior
<p>A. Um período distinto caracterizado por um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável bem como o aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente em grande parte do dia, praticamente todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização for imperativa).</p>	<p>A. Um período distinto caracterizado por um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, praticamente todos os dias.</p>	<p>A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido na maior parte do dia, durante praticamente todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo ou por observação feita por outrem; 2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, durante, praticamente, todos os dias; 3. Perda ou ganho significativo de peso ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias; 4. Insônia ou hipersônia a um ritmo praticamente diário; 5. Agitação ou retardo psicomotor durante praticamente todos os dias; 6. Fadiga ou perda de energia durante quase todos os dias; 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem tomar proporções delirantes) quase todos os dias; 8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão que acompanha o doente praticamente todos os dias; 9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio; <p>B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas relevantes na vida do indivíduo.</p> <p>Esse tipo de episódio é comum no transtorno bipolar tipo I, embora não seja necessário para o diagnóstico desse transtorno.</p>
<p>B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento tipicamente habitual:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autoestima inflada ou grandiosidade; 2. Redução da necessidade de sono; 3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando; 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva onde os pensamentos estão manifestamente acelerados; 5. Distratibilidade; 6. Aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora; 7. Envolvimento excessivo em atividades que acarretem elevado potencial para consequências dolorosas. 	<p>C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático;</p> <p>D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por pessoas que tenham contacto com o doente;</p> <p>E. O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou que careça de hospitalização;</p> <p>F. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância;</p> <p>Estes episódios são comuns no transtorno bipolar tipo I, embora não necessários para o seu diagnóstico.</p>	
<p>C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou levar à hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou quando evidenciam características psicóticas;</p> <p>D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica;</p> <p>Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico do transtorno bipolar tipo I.</p>		

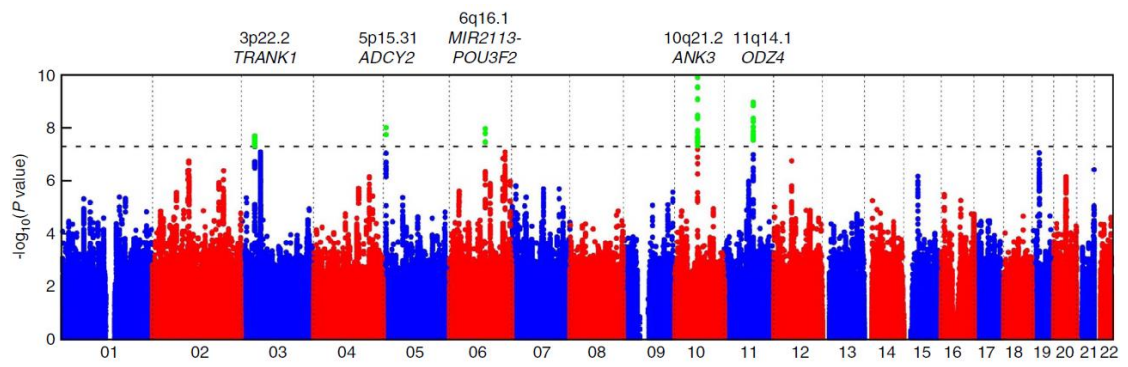
III - Gestão Farmacológica do transtorno bipolar tipo I e tipo II [104].

Bipolaridade tipo I e tipo II							
	1ª Linha						2ª Linha
	Lítio	Valproato de Sódio	Olanzapina	Aripiprazol	Quetiapina (Episódios Depressivos)	Lamotrigina (Episódios Depressivos)	Carbamazepina +Aripiprazol, Olanzapina ou Quetiapina
Recorrências Frequentes ou Défice Funcional significativo	+Valproato de Sódio +Olanzapina	+Lítio +Olanzapina	+Lítio +Valproato de Sódio				
Recorrência de mania	+Valproato de Sódio +Aripiprazol +Olanzapina +Quetiapina	+Lítio +Aripiprazol +Olanzapina +Quetiapina	+Lítio +Valproato de sódio	+Lítio +Valproato de sódio	+Lítio +Valproato de sódio		
Recorrência de depressão						+Lítio +Valproato de Sódio	
Contraindicações	1º Trimestre de gravidez; Aleitamento; Insuficiência renal grave; Insuficiência cardíaca; Doença de Addison; Síndrome de Brugada.	Doença hepática					Doença hepática aguda

IV - Diagrama de Manhattan.



V - Manhattan Plot.



VI - GWAS realizados com doentes bipolares e controlos e genes significantes potencialmente envolvidos na génese da doença.

Autores	Ano	Nº de doentes	Nº de controlos	Genes significantes
WTCCC[87]	2007	1868	3000	-----
Baum et al.[84]	2008	461 e 772	563 e 876	-----
Ferreira et al.[182]	2008	4387	6209	CACNA1C;ANK3
Skalar et al.[183]	2008	1461	2008	-----
Smith et al.[184]	2009	1001 e 345	1033 e 670	-----
Hattori et al.[185]	2009	107 e 395	107 e 409	-----
Djurovic et al.[186]	2010	194 e 435	336 e 10258	-----
PGC-BD[187]	2011	7481 e 4496	9250 e 42422	CACNA1C;ODZ4
Smith et al.[188]	2011	2191	1434	-----
Yosifova et al.[85]	2011	188 e 122	376 e 328	-----
Cichon et al.[101]	2011	6020	31749	NCAN
Lee et al.[189]	2011	1000 e 409	1000 E 1090	-----
Chen et al.[190]	2013	6658 e 484	8187 e 1823	TRANK1
EK Green et al.[191]	2013	1527	1579	-----
Muhleisen et al.[86]	2014	9747	14278	ANK3;ODZ4;TRANK1; ADCY2
Xu et al. [192]	2014	950	950	-----
L.Hou et al.[88]	2016	9784	30471	ANK3;ODZ4;TRANK1;ADCY2

VII - GWAS realizados no âmbito da farmacogenética e identificação de genes potencialmente envolvidos na variabilidade de resposta ao lítio.

Autores	Ano	Amostra	Resultados - genes	Comentários
Perlis et al.[193]	2009	458x359	GRIA2 (cromossoma 10)	Nenhum dos achados foi suficientemente robusto para ser considerado significativo;
Squassina et al.[194]	2011	26x26	ACCN1 (cromossoma 17)	Amostra manifestamente pequena;
Schulze et al.[195]	2012	1217x374x843	SLC4A10 (cromossoma 2)	Resultados preliminares, estudo continua em curso. O achado não foi suficientemente robusto para ser considerado significativo;
Chen et al.[196]	2014	294x185x109; 50x50 (Estudo de replicação que teoricamente confirmou o achado)	GADL1 (cromossoma 3)	Varição rara em caucasianos; Estudos de replicação com outras amostras asiáticas não comprovaram a associação;
Song et al.[197]	2015	1639x8899; 323x6684	A primeira amostra não revelou nenhum SNP a segunda - SESTD1 (cromossoma 2)	Gene codifica proteína responsável por regular fosfolípidos, corroborando um dos vários mecanismos de ação conjecturados: inibição IMPase, resultando na diminuição de inositol;
Hou et al.[198]	2016	2563	LncRNA (<i>long non coding RNA</i>)	Este resultado foi replicado pelos autores numa amostra pequena e independente; Elevada amostra; LncRNA apesar de não codificarem algo específico são responsáveis pela regulação e expressão de genes; Um dos vários mecanismos pelo qual o nosso genoma responde a estímulos ambientais [111,129];