



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Estudo da epidemiologia da infeção por
Citomegalovírus em crianças da Beira Interior
Experiência Profissionalizante na vertente de
Investigação, Farmácia Hospitalar e Comunitária**

Alice Abrantes Leal Duarte

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

Orientadora: Prof. Doutora Sofia Isabel de Aguiar Almeida

Covilhã, junho de 2014

Dedicatória

* Para o meu avô e para a minha amiga Ana Paula Silva,
porque são eternos e nunca por mim esquecidos *

Agradecimentos

“Believe you can and you’re halfway there”
Theodore Roosevelt

As linhas e as palavras são poucas para demonstrar a minha gratidão a todas as pessoas que me ajudaram a percorrer este caminho e que acreditaram comigo que era possível.

À Professora Dr.^a Sofia Almeida por todo o apoio prestado, pela paciência, pela capacidade de trabalho e, fundamentalmente, pela força de vontade que demonstrou em honrar um compromisso e por me ter proporcionado a oportunidade de ter uma experiência em laboratório, apesar de todos os obstáculos que tivemos que superar.

Aos profissionais do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar da Cova da Beira, particularmente à Dr.^a Arminda Jorge, Enfermeira Paula, Dr. Carlos Rodrigues e Dr. Ricardo Costa pela disponibilidade e por todo o apoio que me dispensaram aquando da recolha das amostras.

A todos os profissionais dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar da Cova da Beira, particularmente aos que me orientaram aquando do meu estágio, pela amabilidade com que me receberam e pelo profissionalismo com que representam diariamente a nossa classe.

A todos os colaboradores da Farmácia Vitória Fundanense, pelo carinho e atenção com que me receberam e pelos conhecimentos que me transmitiram diariamente, particularmente à Dr.^a Alcina Leal cujo profissionalismo, entrega, disponibilidade, generosidade e simplicidade me deram força e motivação para acreditar que não existem impossíveis.

A todos os meus colegas e amigos com quem partilhei estes cinco anos de formação e muitas aventuras na Beira Interior e que contribuíram, não só para o meu crescimento académico, mas também pessoal. Uma palavra de apreço especial a todos os meus alunos.

Aos meus amigos de sempre e para sempre, cujo carinho e palavras de força e confiança estão presentes em mim apesar da distância física que nos separa.

Um profundo agradecimento à minha família que é a força que me permite voar e que me apoia incondicionalmente, em particular à minha irmã (com quem tenho a relação amor-ódio mais maravilhosa), à minha mãe (que é a minha força-motriz e que combate numa luta diária para nos proporcionar tudo o que ambicionamos para ser felizes), à minha avó (que é a minha heroína) e à minha tia (que está sempre disponível para mim com uma palavra amiga).

Resumo

Esta dissertação está dividida em três capítulos que descrevem a experiência profissionalizante em investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo é relativo à investigação desenvolvida no âmbito do estudo da epidemiologia da infeção por Citomegalovírus em crianças da Beira Interior. Este herpesvírus é atualmente o principal agente de infeção congénita, afetando cerca de 0,2 a 2% de todos os recém-nascidos. As crianças pequenas, como excretam o vírus pela urina e pela saliva, são uma fonte frequente de transmissão horizontal do CMV, o que representa um risco para as grávidas que podem posteriormente transmitir o vírus ao feto. Com o intuito de estudar a excreção viral de CMV em crianças da Beira Interior e relacioná-la com a frequência de creches, recolheram-se 151 amostras de saliva de crianças até aos 36 meses e detetou-se a presença de DNA viral por PCR em tempo real. Foram obtidos 21 resultados positivos, o que representa uma excreção viral de 13,91%. As crianças que excretaram o vírus têm maioritariamente 12 a 23 meses (22,64%), são do sexo masculino (20,51%), os pais têm apenas a 4ª classe ou nunca estudaram (28,57%) e têm pelo menos um irmão (14,68%) com idades predominantemente entre os 2 e os 5 anos (23,08%), o que está de acordo com a literatura. Em relação à comparação dos resultados com a frequência de creches, os pais têm predominantemente habilitações literárias superiores (15,38%) e os irmãos têm maioritariamente entre 2 e 5 anos (23,81%). Comparativamente, os pais das crianças que ficam em casa têm maioritariamente habilitações literárias inferiores ao 4º ano (33,33%) e os irmãos costumam ter predominantemente mais de 11 anos (28,57%) Em ambos os locais, as crianças excretaram mais o vírus durante o primeiro ano de idade e são do sexo masculino. Ao contrário do esperado, não se verificou que a frequência de creches aumenta a excreção viral devido à reduzida representação de crianças que ficam em casa na amostra e pela constatação que os seus pais têm poucas habilitações literárias. No entanto, as elevadas excreções virais encontradas neste estudo enfatizam a necessidade de ter mais atenção às medidas de higiene para evitar a disseminação do CMV, que representam a única forma de prevenir a transmissão do CMV, particularmente neste contexto.

O segundo capítulo reflete a experiência profissionalizante nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar da Cova da Beira. O estágio em Farmácia Hospitalar representa não só uma possibilidade para fortalecer conhecimentos, mas ainda um contacto com terapêuticas mais específicas e com a integração do Farmacêutico numa equipa de saúde multidisciplinar. A oportunidade de estagiar num serviço exigente e que se rege por objetivos e indicadores de qualidade fez com que ficasse mais alerta para a necessidade de melhoria contínua no quotidiano profissional, assim como me fez ficar ainda mais orgulhosa da missão que os

Farmacêuticos Hospitalares desempenham: garantir que o medicamento certo chega ao doente certo, à hora certa e é administrado de forma certa.

O terceiro capítulo descreve as competências adquiridas no estágio curricular que realizei na Farmácia Vitória Fundanense no Fundão. O estágio em Farmácia Comunitária representa um complemento à formação académica e, para além de permitir constatar o papel fulcral que o Farmacêutico desempenha na educação e promoção da saúde junto da comunidade, também permite ter contacto com a realidade prática do quotidiano de uma farmácia de oficina. Para mim, foi um estágio muito gratificante e que aumentou a minha vontade de fazer sempre mais e melhor pelo utente e pela nossa classe.

Palavras-chave

Citomegalovírus, infeção congénita, infeção adquirida, creches, crianças, epidemiologia

Abstract

The following thesis is divided in three chapters that describes the professional experience in research, Hospital Pharmacy and Community Pharmacy.

The first chapter is about the study of the epidemiology of cytomegalovirus infection in children of Beira Interior. Cytomegalovirus is actually the principal agent of congenital infection, affecting about 0.2 to 2% of all newborns. Young children, as excrete the virus through urine and saliva, are a frequent source of horizontal transmission of CMV, which represents a risk to pregnant women who may transmit the virus to the fetus. In order to study the rate of CMV excretion in children of Beira Interior and relate it to the frequency of daycare, were collected 151 saliva samples from children up to 36 months, and detected the presence of viral DNA by PCR in real time. Were obtained 21 positive, representing a viral excretion of 13.91%. Children who shed virus have mostly 12 to 23 months (22.64%) are male (20.51%), parents have only the 4th class or never studied (28.57%) and have at least a brother (14.68%) predominantly aged between 2 and 5 years (23.08%), which is according to the literature. Regarding the comparison of the results with the frequency of daycare, parents have predominantly higher qualifications (15.38%) and brothers are mostly between 2 and 5 years (23.81%). Comparatively, the parents of the children who stay at home mostly have qualifications below the 4th class (33.33%) and brothers usually have predominantly over 11 years (28.57%) at both locations, the children excreted more virus during the first year of age and are male. Contrary to expectations, the frequency of daycare doesn't increase the viral shedding due to the reduced representation of children who stay at home in the sample and by the fact that their parents have few qualifications. However, high viral excretions found in this study emphasize the need for more attention to hygiene to prevent the spread of CMV, which represent the only way to prevent transmission of CMV, particularly in this context.

The second chapter reflects the professional experience in the Pharmaceutical Services of the Cova da Beira Hospital Centre. The training in Hospital Pharmacy isn't only a chance to strengthen knowledge but also to have contact with more specific therapies and the integration of the pharmacist in a multidisciplinary team of health. The opportunity to work in a demanding service, that is governed by objective and quality indicators, made me more alert to the need for continuous progress, and made me even more proud of the mission that the Hospital Pharmacists plays: ensure that the right medication gets to the right patient at the right time and at the right administration.

The third chapter describes the skills acquired during the curricular training that took place in *Farmácia Vitória Fundanense* in *Fundão*. The training in Community Pharmacy is a complement to academic formation and also allows to see the key role that the pharmacist plays in education and health promotion in the community. It also allows to have contact with the practical reality of everyday life of a pharmacy shop. For me it was a very rewarding training and increased my desire to do more and better for the patient and for our professional class.

Keywords

Cytomegalovirus, congenital infection, child-day-care, children, Beira Interior, epidemiology

Índice

Capítulo I - Estudo da epidemiologia da infecção por Citomegalovírus em crianças da Beira Interior

1 Introdução.....	1
1.1 Vírus Citomegálico Humano (CMV)	1
1.2 Epidemiologia e manifestações clínicas	2
1.2.1 Infecção congénita	2
1.2.2 Infecção perinatal	6
1.2.3 Infecção adquirida em crianças que frequentam creches.....	7
1.3 Diagnóstico da infecção por CMV	8
1.3.1 Métodos de diagnóstico.....	8
1.3.1.1 Citologia.....	8
1.3.1.2 Isolamento do vírus por cultura celular.....	8
1.3.1.3 Detecção de antígenos víricos.....	9
1.3.1.4 Serologia.....	9
1.3.1.5 Detecção do genoma viral.....	9
1.3.2 Diagnóstico dos diferentes tipos de infecção.....	10
1.3.2.1 Infecção materna.....	10
1.3.2.2 Infecção congénita - diagnóstico da infecção fetal.....	11
1.3.2.3 Infecção congénita - diagnóstico no RN	13
1.3.2.4 Infecção perinatal.....	13
1.4 Prevenção e tratamento das infecções verticais.....	15
1.4.1 Infecção materno-fetal	16
1.4.2 Infecção no RN	16
2 Objetivos	17
3 Materiais e Métodos	18
3.1 Desenvolvimento do Inquérito e do Consentimento Informado	18
3.2 Colheita, transporte e armazenamento das amostras	18
3.3 Processamento das Amostras	19
4 Resultados e Discussão.....	20
4.1 Caracterização da amostra	20
4.2 Taxa de excreção de CMV.....	22
4.3 Comparação da excreção viral em crianças que frequentam creches com crianças que ficam em casa com familiares	27
5 Perspetivas Futuras.....	31
6 Referências Bibliográficas.....	32

Capítulo II - Estágio em Farmácia Hospitalar

1 Introdução.....	35
2 Logística	35
2.1 Seleção	36
2.2 Aquisição.....	36
3 Conferência e armazenamento.....	36
3.1 Receção e conferência	37
3.2 Armazenamento	37
4 Distribuição	38
4.1 Distribuição clássica ou tradicional	39
4.2 Distribuição por <i>stocks</i> nivelados	39
4.3 Distribuição por dose unitária.....	40
4.4 Distribuição em regime ambulatorio.....	42
4.5 Circuitos Especiais de Distribuição	45
5 Farmacotecnia.....	47
5.1 Preparações estéreis de citotóxicos injetáveis.....	47
5.2 Preparações estéreis de nutrição parentérica (NP)	50
5.3 Preparações não estéreis (manipulados)	51
5.4 Reembalagem	53
5.5 Purificação de água	54
6 Farmacovigilância e Farmácia Clínica.....	54

7 Informação de medicamentos	56
8 Ensaios clínicos.....	57
9 Conclusão	58
10 Referências bibliográficas.....	59

Capítulo III - Estágio em Farmácia Comunitária

1 Introdução.....	61
2 Organização da Farmácia Vitória Fundanense	61
2.1 Recursos Humanos.....	61
2.2 Instalações e Equipamento	62
3 Aprovisionamento e armazenamento	65
3.1 Elaboração de encomendas.....	65
3.2 Receção de encomendas	66
3.3 Reclamações e devoluções.....	67
3.4 Armazenamento	67
3.5 Gestão dos prazos de validade.....	68
4 Interação Utente - Farmacêutico - Medicamento.....	68
4.1 Farmacovigilância	69
5 Dispensa de medicamentos	71
5.1 Prescrição Médica	72
5.1.6.1 Medicamentos contendo Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs).....	78
5.2 Automedicação e Indicação Farmacêutica	79
6 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	80
6.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	81
6.2 Produtos para alimentação especial e dietética.....	81
6.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	82
6.4 Produtos e Medicamentos de Uso Veterinário (MUV).....	83
6.5 Dispositivos médicos	84
6.6 Medicamentos homeopáticos.....	84
7 Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia.....	85
7.1 Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos	85
8 Preparação de Medicamentos	88
9 Contabilidade e Gestão	90
9.1 Gestão e Formação contínua dos recursos humanos	90
9.2 Receituário e Faturação	91
9.3 Aspetos Fiscais	92
10 Conclusão	93
11 Referências Bibliográficas	94

ANEXOS 97

- Anexo 1 - Inquérito desenvolvido com o intuito de caracterizar o agregado familiar da criança e perceber se a mesma frequenta algum tipo de estabelecimento pré-escola
- Anexo 2 - Consentimento Informado desenvolvido de acordo com o modelo exigido pelo CHCB
- Anexo 3 - Consentimento Informado desenvolvido para aplicar nas creches
- Anexo 4 - Resultados dos inquéritos e do processamento das amostras em PCR em tempo real
- Anexo 5 - Patologias especiais legisladas para dispensa em Farmácia Hospitalar no Setor de Ambulatório.
- Anexo 6 - Apresentação PowerPoint sobre regime terapêutico metronómico contra o linfoma recorrente/refratário (PEP-C) elaborada e apresentada aquando estágio no setor de distribuição ambulatório.
- Anexo 7 - Protocolos de Quimioterapia com os quais me cruzei no decorrer do estágio no setor de Farmacotecnia.
- Anexo 8 - Notificação de uma possível interação entre Lersedal® e Rivotril®.
- Anexo 9 - Tabelas que auxiliam o processamento da receita e que contém os organismos correspondentes às entidades financiadoras mais frequentes durante o estágio (tabela 1) e os despachos que declaram comparticipação em algumas patologias (tabela 2).
- Anexo 10 - Tabela que sintetiza a legislação mais importante relacionada com Medicamentos Manipulados

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição das crianças por faixa etária (meses).....	20
Figura 2 - Distribuição das crianças por sexo.....	21
Figura 3 - Distribuição dos pais das crianças por Habilitações Literárias	21
Figura 4 - Distribuição dos pais das crianças por faixa etária (anos)	21
Figura 5 - Distribuição das crianças por número de irmãos.....	22
Figura 6 - Distribuição das crianças por faixa etária dos seus irmãos.....	22
Figura 7 - Distribuição das crianças por local onde costumam ficar durante o dia.....	22
Figura 8 - Taxa de Excreção de CMV.....	22
Figura 9 - Distribuição da excreção viral de acordo com grupo etário (meses)	23
Figura 10 - Distribuição da excreção viral de acordo com habilitações literárias dos pais.....	25
Figura 11 - Distribuição da excreção viral e habilitações literárias dos pais, consoante o local onde as crianças costumam ficar durante o dia.....	28
Figura 12 - Distribuição da excreção viral de acordo com a idade e o local onde as crianças costumam ficar durante o dia.....	29
Figura 13 - Distribuição da excreção viral consoante as creches.....	30
Figura 14 - Processos dos SF do CHCB, de acordo com o Manual de Qualidade do CHCB, EPE.....	35

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Interpretação dos resultados serológicos. Adaptado de [7].....	11
Tabela 2 - Excreção viral por grupo etário.....	23
Tabela 3 - Excreção viral de acordo com idade (meses).....	23
Tabela 4 - Excreção viral consoante o sexo.....	24
Tabela 5 - Excreção viral de acordo com as habilitações literárias dos pais.....	24
Tabela 6 - Excreção viral de acordo com o número de irmãos das crianças.....	25
Tabela 7 - Excreção viral e idade dos irmãos.....	26
Tabela 8 - Excreção viral das crianças que não têm irmãos consoantes os outros fatores de risco	26
Tabela 9 - Resultados positivos e fatores de risco	26
Tabela 10 - Excreção viral e local onde as crianças costumam ficar durante o dia.....	27
Tabela 11 - Excreção viral e habilitações literárias dos pais, consoante o local onde as crianças costumam ficar durante o dia	28
Tabela 12 - Excreção viral consoante a idade e o local onde as crianças costumam ficar durante o dia.....	28
Tabela 13 - Excreção viral e sexo das crianças, consoante o local onde estas costumam ficar durante o dia.....	29
Tabela 14 - Excreção viral e número de irmãos, consoante o local onde as crianças costumam ficar durante o dia.....	29
Tabela 15 - Excreção viral e idade dos irmãos, consoante o local onde as crianças costumam ficar durante o dia.....	29
Tabela 16 - Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED, I.P.....	79
Tabela 17 - Valores de referência (mmHg) para a Pressão Arterial.....	86
Tabela 18 - Valores de referência (mg/dl) para a glicémia.....	87

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
AMI	Assistência Médica Internacional
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
AT	Assistente Técnica
AUE	Autorização de Utilização Especial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPF	Boas Práticas de Farmácia
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferências de Faturas
CEIC	Comissão de Ética para Investigação Clínica
CIMPI	Centro de Informação de Medicamentos e Produção Individualizada
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
CMV	Citomegalovírus
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DL	Decreto-Lei
Dos	Dosagem
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FC	Farmácia Comunitária
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FP	Farmacopeia Portuguesa
FVF	Farmácia Vitória Fundanense
HHV-5	Herpes Vírus Humano 5
HIG	Hiperimunoglobulina
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intervalo de Confiança
IFA	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulinas de classe G
IgM	Imunoglobulinas de classe M
IGV	Injetáveis de Grande Volume
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IRC	Imposto de Rendimento pessoas Coletivas
IRS	Imposto de Rendimento pessoas Singulares
IT	Índice Terapêutico
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
JCI	<i>Joint Commission International</i>
LA	Líquido Amniótico
MEM	Meio de transporte vírico
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

MSAR	Máquina de Reembalagem Semiautomática
MSNRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NLI	Núcleo Local de Informação
NP	Nutrição Parentérica
OTC	<i>Over-the-counter</i>
PA	Pressão Arterial
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCR - N	<i>Nested - Polymerase Chain Reaction</i>
PCR - RT	<i>Polymerase Chain Reaction - Real Time</i>
PIC	Preço impresso na cartonagem
PRMs	Problemas Relacionados com Medicamentos
PT	Prontuário Terapêutico
PVP	Preço de Venda ao Público
RAMs	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Regime Especial
RG	Regime Geral
RN	Recém-Nascido
RNMs	Resultados Negativos da Medicação
SC	Serviços Clínicos
SEC	Setor de Ensaio Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SH	Serviços Hospitalares
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
ST	Simpósio Terapêutico
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VMER	Veículo Médico de Emergência Rápida

Capítulo I - Estudo da epidemiologia da infecção por Citomegalovírus em crianças da Beira Interior

1 Introdução

As infeções causadas pelo Citomegalovírus (CMV), também denominado vírus citomegálico humano, foram descritas pela primeira vez numa publicação alemã em 1904 na qual se mencionou presença de “células gigantes” nos pulmões, rins e fígado de um recém-nascido (RN) morto. No entanto só em 1950 é que o CMV foi isolado em culturas celulares e só em 1956 é que lhe foi atribuída a designação de *Cytomegalovirus*, de acordo com os efeitos produzidos nas células em cultura [1].

O CMV é um herpesvírus humano (HHV) ubíquo que contribui para a mortalidade e morbidade numa variedade de hospedeiros imunocomprometidos, sendo considerado um dos mais importantes patogéneos oportunistas nestes hospedeiros, assim como a principal causa não genética de surdez infantil [2][3][4].

Apesar de ser atualmente o principal agente de infeção congénita, na medida em que afeta cerca de 0,2 a 2% de todos os RN, ainda não é muito reconhecido como tal por falta de consciência tanto do público em geral como dos profissionais de saúde. Dado que esta infeção pode ter consequências graves em crianças, como surdez neurosensorial, atraso no neurodesenvolvimento e cegueira cortical, esta situação demonstra-se muito alarmante [3][5].

As crianças mais pequenas podem adquirir o CMV durante a passagem pelo canal de parto, através da amamentação e/ou através do contacto com a saliva e urina de outras crianças, principalmente em creches e infantários. Estando infetadas desta forma, as crianças podem transmitir o vírus, com alguma facilidade, às trabalhadoras dos jardins-de-infância e mães, o que é potencialmente grave no caso destas se encontrarem grávidas visto que podem ser infetadas pelo vírus, transmitindo-o ao feto [1][2][6].

1.1 Vírus Citomegálico Humano (CMV)

O CMV pertence à família *Herpesviridae*, mais especificamente à subfamília *BetaHerpesviridae*, género *Cytomegalovirus*, sendo reconhecido pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* como a espécie *Human herpesvirus 5* (HHV-5). É o maior vírus desta família com um genoma que contém entre 220 a 240 Kb e que codifica cerca de 165 genes [1][2][4].

Estruturalmente, o CMV é semelhante aos restantes membros da família *Herpesviridae* sendo constituído pela nucleocápside (cápside proteica icosaédrica que rodeia uma dupla cadeia linear de DNA), pelo tegumento (matriz amorfa de proteínas com função enzimática que ajudam na replicação viral) e pelo invólucro. O invólucro é constituído por uma bicamada lipídica onde se encontram inúmeras glicoproteínas virais (gB, gH, gL, gM, gN, gO entre outras). Estas glicoproteínas podem ser divididas globalmente em duas classes: (i) proteínas que medeiam a entrada na célula hospedeira e (ii) proteínas que modulam a resposta da célula hospedeira levando ao aparecimento dos anticorpos [1][2][4].

O único reservatório do CMV é o homem e é necessário haver contacto íntimo para haver transmissão, visto que as secreções biológicas (sémen, secreções vaginais, saliva e urina) constituem a principal via de transmissão horizontal. Outras formas de transmissão deste vírus são o transplante de órgãos sólidos e de células tronco hematopoiéticas e a transfusão de sangue. Este vírus também tem uma transmissão vertical que pode ocorrer de três formas: (1) durante a gravidez pela via transplacentária (infecção congénita), (2) no momento do parto (infecção intraparto) ou (3) no período pós-natal via leite materno, sendo que estas duas últimas se denominam por infecção perinatal [2][4].

Em indivíduos imunocompetentes, a infecção inicial pelo CMV (infecção primária) é geralmente assintomática, mesmo na fase aguda (visto que a maior parte do vírus é destruída pelas células T citotóxicas). Porém, em indivíduos imunocomprometidos o vírus pode causar uma infecção sintomática com possível envolvimento de órgãos (infecção lítica) [2][7].

Tal como os outros vírus da família *Herpesviridae*, a infecção primária é seguida de um estado latente no interior de vários órgãos que dura para toda a vida e durante o qual pode ocorrer reativação periódica, o que é crucial no papel patogénico do CMV. Esta reativação conduz a uma infecção secundária e pode ocorrer devido a situações de imunossupressão, como acontece na gravidez, na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e por causas iatrogénicas (fármacos imunossupressores e anti-inflamatórios não esteróides - AINEs). No entanto, a reativação também pode ocorrer em situações de inflamação e *stress*. Por outro lado, a infecção secundária também pode ocorrer devido a reinfeção por estirpes diferentes do vírus, possibilidade condicionada pela diversidade antigénica do CMV [2][3][4][5][7].

1.2 Epidemiologia e manifestações clínicas

O CMV é um vírus específico da espécie humana, endémico, não sazonal e que causa frequentemente infeções por todo o mundo. Este vírus infeta quase todos os seres humanos em alguma fase da sua vida, sendo que 30-90% dos adultos imunocompetentes são seropositivos para o CMV. No entanto, como o estabelecimento de doença clínica com sintomatologia é rara, a maior parte da população não tem conhecimento dos perigos deste vírus [2][5][8].

A incidência da infeção por CMV é dependente de fatores relacionados com o hospedeiro tais como a idade, o estado imunológico (pois é oportunista em hospedeiros imunocomprometidos), a seropositividade, a raça, as condições socioeconómicas e outros que serão discutidos de seguida [2] [3][4][5].

A prevalência de seropositividade para este vírus é inversamente proporcional às condições socioeconómicas do local em questão, na medida em que a transmissão viral vai depender das condições de higiene e dos hábitos da população. Assim sendo, apesar de ser uma infeção frequente em todo o mundo, esta infeção vai apresentar prevalências diferentes consoante o local do globo em questão, tal como explicado adiante [1][2].

1.2.1 Infeção congénita

Apesar da infeção congénita pelo CMV poder causar morbidade e mortalidade severas nos Recém-Nascidos (RNs) ou complicações a nível do Sistema Nervoso Central (SNC), aparecendo como principal causa não genética de surdez infantil, ainda há falta de consciência por parte dos profissionais de saúde e da população em geral sobre esta gravidade devido essencialmente a três fatores: (1) infeções maioritariamente assintomáticas tanto nos RNs como nas grávidas, o que faz com que não sejam reconhecidas aquando do nascimento; (2) consequências da infeção geralmente tardias, pelo que o diagnóstico retrospectivo é dificultado; (3) inexistência de vacina e de profilaxia da transmissão e das malformações fetais [3][4].

A incidência de infeção por CMV no útero é altamente depende da população em causa e da prevalência de seropositividade da grávida, que por seu turno depende de condições socioeconómicas, da idade, da paridade da mulher, raça, etnia, etc. A taxa de seropositividade constitui um indicador fundamental do ponto de vista epidemiológico visto que permite prever o tamanho do reservatório do vírus e tem uma correlação positiva com a infeção congénita na população em geral [3][5].

Nos países desenvolvidos, mais de 50% das mulheres em idade fértil (12 aos 49 anos de idade) são seronegativas, e a taxa de aquisição do CMV nesta população ocorre a uma taxa transmissão de 1-7% por ano e usualmente está relacionada com um contacto frequente e prolongado com crianças jovens, geralmente menores de 3 anos. Este aspeto torna-se especialmente interessante na medida em que, como a mulher cada vez trabalha mais fora de casa, espera-se que cada vez mais crianças passem a habitar mais tempo em creches e escolas, o que facilita a transmissão horizontal deste vírus, mais discutida em pormenor adiante. Nestes países industrializados, a prevalência de infeção congénita em RNs atinge cerca de 0,2% a 0,7% dos casos (1 a cada 100-150 RNs) [2][3].

Comparativamente, nos países em desenvolvimento, as mulheres adultas são maioritariamente seropositivas (cerca de 90%) e adquirem o vírus mais precocemente através da transmissão aquando do aleitamento e por condições de vida “superlotadas”. Nestes países a transmissão da infeção congénita para os RNs é maior, rondado 1% a 5% dos casos [3].

No âmbito do 2º Inquérito Serológico Nacional - Portugal Continental 2001-2002, estimou-se a proporção da população com anticorpos imunoglobulinas da classe G (IgG) para o CMV pela técnica de imunofluorescência indireta (IFA). A amostra efetivamente estudada foi de 2143 indivíduos dos 18 distritos de Portugal Continental e concluiu-se que a infeção por este vírus nesta população é altamente prevalente com uma seroprevalência de 77% (IC=95%: 75,2-78,8), tendo sido encontrada para o distrito de Castelo Branco uma seroprevalência de 81,3% [6][9].

A infeção congénita pode ocorrer devido a uma infeção primária materna, quando a grávida é seronegativa, ou a uma reativação ou reinfeção do vírus caso a grávida seja seropositiva. No primeiro caso, a infeção primária ocorre em cerca de 0,6% a 4% das grávidas seronegativas e transmite-se ao feto em 30% a 40% dos casos. No segundo caso, a infeção secundária durante a gravidez conduz a infeção do feto em 1,4% dos casos. Alguns autores sugerem que reativação do vírus tem um risco menor de infeção para o feto na medida em que os anticorpos maternos podem ter um papel protetor contra a transmissão intrauterina, mas esta afirmação não é concordante visto que a frequência e a gravidade real dos casos de infeção fetal após infeção secundária estão ainda pouco documentadas [2][3][4][5][7].

Apesar da frequência da infeção fetal ser independente da idade gestacional, o risco e a severidade das consequências clínicas para o feto parecem ser maiores (35% a 45%) se a grávida contrair a infeção durante o primeiro trimestre do que se ocorrer nos dois últimos trimestres (0% a 25%) [2][3][4][5].

Menos de 5% das grávidas infetadas por CMV apresentam sintomatologia, habitualmente confundida com síndromas gripais, na medida em que têm maioritariamente sintomas ligeiros como febre baixa persistente e mialgias com uma percentagem ainda menor de síndrome tipo-mononucleose [7].

Após infeção materna, a prevalência de infeção congénita em todos os RNs é de cerca de 0,2% a 2%. A maioria (cerca de 90%) dos RNs é assintomática à nascença e apresenta, no geral, um prognóstico melhor do que os sintomáticos. No entanto, 10 a 15% dos RNs podem apresentar alterações tardias dentro de alguns meses ou mesmo anos como a perda auditiva neurossensorial (10% dos casos) e graus desconhecidos de outras lesões neurológicas [1][2][3][4][7][8].

Os RNs sintomáticos à nascença apresentam sintomas clínicos como atraso no crescimento intrauterino, hepatite com icterícia e hepatoesplenomegalia, petéquias, púrpura, pneumonite e alterações neurológicas severas (microcefalia, calcificações intracerebrais, coriorretinite, crises convulsivas no período neonatal, diminuição do reflexo de sucção, desabilidade motora, diminuição da acuidade visual e perda auditiva neurossensorial) e alterações de resultados laboratoriais como aumento das aminotransferases (>80 U/L), trombocitopenia (<100,000/mm³) e hiperbilirubinemia conjugada (bilirrubina direta < 40 mg/dl) [2][3][4][8].

No caso de sintomatologia grave, a taxa de mortalidade varia entre 2 a 4% e cerca de 90% dos RNs que sobrevivem apresentam sequelas neurológicas, sendo que as mais frequentes são atrasos motores e cognitivos (com um QI<70), diminuição da acuidade visual e perda auditiva neurossensorial, que se podem tornar permanentes em 45 a 58% dos casos [2][3][4][7][8].

O papel do CMV como agente de surdez infantil é conhecido já há cerca de quatro décadas mas tem recebido uma atenção especial nos últimos anos, dado que se verificou que é um dos principais causadores de surdez infantil em RN assintomáticos e sintomáticos, a par de uma causa genética (mutação no gene GJB2, codificador da conexina 26) [1][3].

A surdez infantil causada por CMV representa uma percentagem de cerca de 20 a 30% e apresenta-se como bilateral (> 50% dos casos) e de início tardio, o que dificulta o diagnóstico visto que o rastreio audiológico neonatal apenas deteta a surdez causada por CMV em 30 a 50% dos casos. Esta surdez também pode ser progressiva, encontrando-se a cerca de 21% nos RNs e aumentando para os 24% aos 4 anos de idade, momento de idade pré-escolar. Sem deteção e reabilitação precoces, esta perda auditiva pode conduzir a problemas no discurso, na linguagem e até incapacidade social pelo que exige implantação de recursos médicos continuados com monitorização a longo prazo, sendo que apenas o rastreio virológico permitirá o seguimento destas crianças [1][3][5][7][8].

Em Portugal, até à data foram realizados 3 estudos de prevalência da infeção congénita deste vírus por grupos de trabalho portugueses e, apesar de terem obtido resultados diferentes, os intervalos de confiança (IC) foram parcialmente sobreponíveis [10].

O primeiro estudo foi realizado num Hospital da Amadora, em 2004, e obteve um valor de prevalência de 0,7% pelo método de referência (deteção de vírus em 700 amostras de urina pelo método de cultura *shell-vials*) [11].

Em 2003/2004 foi realizado um outro estudo, mas desta vez a nível nacional (Portugal Continental e Ilhas), em que foram estudadas 3600 amostras de sangue através do recurso aos cartões de diagnóstico precoce ("*guthrie cards*"), utilizando uma técnica de *nested-PCR* dirigida para o vírus, obtendo-se uma prevalência de 1,05% (IC=95%: 0.748-1.446) [1][12].

Mais recentemente, uma equipa de trabalho testou 800 amostras de urina de RN oriundas de dois Hospitais da Beira Interior, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2008, pelo método de referência e encontrou uma prevalência de 0,4% (IC=95%: 0,1-1%) [10].

1.2.2 Infecção Perinatal

As infeções adquiridas no momento do parto (através do contacto com as secreções cervicais) e até três semanas após o nascimento (via leite materno) são denominadas infeções perinatais e a principal fonte de infeção do RN é a mãe seropositiva. Estas são frequentes (8 a 38%) e variam consoante o nível socioeconómico da população, a prática de aleitamento materno e a seroprevalência. Esta infeção pode ainda resultar da transmissão iatrogénica pós-transfusional, que ocorre especialmente em RN prematuros que requerem múltiplas transfusões sanguíneas, no entanto, esta pode ser considerada desprezível se as transfusões forem realizadas com sangue desleucocitado [1][2][5][13][14].

A infeção perinatal é geralmente assintomática em RN de termo e não se acompanha das complicações tardias previamente discutidas para a infeção congénita, visto que é geralmente causada por uma reativação materna do vírus, embora também se possa dever a uma infeção materna primária. No entanto, é particularmente importante conhecer a frequência deste tipo de infeções visto que estas crianças infetadas constituem uma fonte importante de disseminação viral para outras crianças e para as mulheres seronegativas em idade fértil [2][5][13][14][15].

Além dessa problemática, os RNs prematuros e de muito baixo peso à nascença constituem grupos de risco para estas infeções na medida em que, além de poderem ainda não ter os anticorpos maternos, o seu sistema imunitário ainda é imaturo. Neste caso, apesar da maioria também ser assintomática, há registos sintomáticos com casos de quadros respiratórios, nomeadamente pneumonia de grau variável, esplenomegalia e síndromes semelhantes a sépsis [1][2][5][13][14][15].

O leite materno é considerado um alimento ideal para os RNs devido ao seu rico valor nutricional, no entanto, pode funcionar como um veículo para infeções virais e bacterianas, nomeadamente no caso de infeções perinatais por CMV. De acordo com diversas publicações, cerca de 25 a 85% das mulheres seropositivas podem excretar o vírus pelo leite materno, o que se pode traduzir em consequências graves para RN prematuros ou de baixo peso, com valores de prevalência da infeção perinatal em RN devido à ingestão de leite materno a variar entre os 40 e os 70%. De facto, a infeção perinatal por via do aleitamento materno representa a principal fonte de transmissão do CMV no primeiro ano de vida [2][13][14][15].

1.2.3 Infecção Adquirida em crianças que frequentam creches

Para além do aleitamento materno e da transmissão via cervical, a principal forma de aquisição de uma infecção pelo CMV nos primeiros anos de vida é, como já foi referido, através do contacto com outras crianças, sendo que a urina e a saliva constituem as principais fontes de contágio [1][2].

Apesar da infecção nas crianças ser maioritariamente assintomática e sem complicações, há evidências claras que constataam que crianças menores de 3 anos são uma fonte frequente de infecção quando há contacto prolongado (20 ou mais horas semanais) com as suas próprias mães e funcionárias da creche, o que se representa um risco de saúde quando estas estão grávidas e podem transmitir o vírus ao feto [17][18][25][26][27].

Os resultados do 2º Inquérito Serológico Nacional estão concordantes com o supracitado na medida em que a seroprevalência encontrada no sexo feminino (80,2%) foi superior à do sexo masculino (72,3%). Isto pode dever-se ao maior contacto que as mulheres geralmente têm com crianças pequenas que excretaram o vírus pela saliva ou urina, o que representará um modo de transmissão horizontal do vírus. Dado que 24,5 a 18,5% das mulheres em idade fértil (20 aos 29 e dos 30 aos 44 anos) são suscetíveis para o CMV, há que admitir um considerável risco para a infecção congénita por este vírus neste contexto [6][9].

Ainda de acordo com o 2º Inquérito Serológico Nacional, o perfil serológico da população portuguesa indicou que a seroprevalência é alta entre os 2 e 4 anos de idade (66,5% de crianças positivas com IC=95%:59,3-73,2), o que demonstra a intensa transmissão oral de vírus que ocorre nesta faixa etária explicada pelo facto de corresponder à entrada nas creches [6].

Diversos estudos demonstraram que a taxa de excreção de vírus pela urina e saliva, assim como a seropositividade, é superior em crianças que frequentam instituições pré-escolares e que estão em contacto com outras crianças, comparativamente a crianças que ficam em casa [16][17][18][19][20].

A taxa de excreção viral pela urina e saliva pode atingir os 15 a 25% (sendo que já foram observados valores superiores) em crianças que frequentam creches, variando consoante a creche [18]. No entanto, outros estudos obtiveram prevalências menores, como é o exemplo de um trabalho realizado em 2005 com 152 crianças que frequentam creches no México, que apenas obteve uma prevalência de excreção viral pela saliva de 11,2% [21][22][23].

Um estudo longitudinal realizado em 1984 com 165 crianças indicou que 57% das crianças que frequentavam uma creche em particular, excretaram o vírus pela saliva e pela urina, enquanto que as crianças que ficam em casa apenas excretavam 18% pela saliva e 8% pela urina. Também concluíram que a maioria das crianças (78%) adquiriu o vírus durante o seu

segundo ano de vida, não sendo usual excretar com menos de 1 ano de vida (<10%) [19][20]. Porém, outro estudo realizado em 2011 constatou uma excreção viral superior durante o primeiro e o segundo ano de vida [24].

Apesar de ocorrer em apenas 10% dos casos, a infecção sintomática adquirida pelo CMV caracteriza-se pelo denominado “síndrome mononucleósica” que se pode traduzir em febre, artralgias, mialgias, arrepios, dor abdominal, tosse não produtiva e diarreia, faringite, hepato e/ou esplenomegalia, icterícia, etc. Apesar de ser raro o aparecimento de infecções graves em imunocompetentes, estas são possíveis e estudos recentes sugerem que podem ser mais frequentes do que anteriormente se pensava [1][16].

1.3 Diagnóstico da infecção por CMV

1.3.1 Métodos de diagnóstico

Antigamente o diagnóstico de infecção causada por CMV era meramente clínico, mas atualmente já existem variadas técnicas para diagnosticar infecções causadas por este vírus, sendo que as metodologias são usadas correntemente na área da virologia [1][2].

1.3.1.1 Citologia

Uma das características específicas da infecção por CMV é a chamada célula citomegálica, que consiste na alteração de toda a estrutura da célula infetada, sendo possível ver células aumentadas com uma inclusão intranuclear basófila que dá origem a um “olho-de-mocho” característico. Esta imagem pode ser observada em biopsias ou citologias, no entanto, esta técnica caiu em desuso pela sua baixa sensibilidade, sendo utilizada quase exclusivamente nos laboratórios de anatomia patológica [1][2][28].

1.3.1.2 Isolamento do vírus por cultura celular

O isolamento do vírus por cultura celular é o método de referência para o diagnóstico de infecção citomegálica, sendo considerado que apresenta uma especificidade de 100%. Apesar disto, a sua baixa sensibilidade conduz ao aparecimento de falsos-negativos, o que compromete a sua utilização face a técnicas mais sensíveis tais como a antigenémia e técnicas de biologia molecular [1][2][28].

O método clássico ou convencional consiste no isolamento do vírus por cultura celular em fibroblastos diploides humanos de pulmão embrionário e posterior identificação por microscopia do efeito citopático do vírus. Como este efeito se desenvolve muito lentamente, podendo surgir só ao fim de 4 a 6 semanas, surgiu uma nova técnica designada por *Shell-vial*, que se baseia na amplificação do vírus em cultura celular, seguida de uma centrifugação

prolongada a baixa velocidade, com a deteção de antígenos nucleares víricos produzidos no início da replicação e antes do desenvolvimento dos efeitos citopáticos nas células, conseguindo visualizar, através de um microscópio de fluorescência, a coloração dos núcleos ao fim de 24 a 48 horas [1][2][28].

1.3.1.3 Deteção de antígenos víricos

A técnica da antigenémia consiste na identificação precoce do antígeno viral pp65 no núcleo dos leucócitos de sangue periférico por técnicas de imunoperoxidase ou imunofluorescência [1][2][28].

Esta deteção é considerada um método de diagnóstico simples, precoce, relativamente económico e com boa sensibilidade, no entanto, a necessidade de processamento laboratorial imediato que exige faz com que esteja a ser cada vez mais substituída por métodos de biologia molecular [1][2][28].

1.3.1.4 Serologia

Os testes serológicos consistem na deteção dos anticorpos séricos (IgM e IgG) dirigidos para o CMV com o intuito de determinar o estado imunitário (contacto prévio ou não com o vírus) e diagnosticar infeção primária, como explicado na secção seguinte [1][2][28].

Existem diversos métodos que permitem fazer a deteção das imunoglobulinas (IFA, ELISA, radioimunoensaio, *Western Blotting*, etc.) e que são utilizados para detetar a seroconversão das IgG, a presença de IgM e também determinar a avidéz das IgG, técnica confirmatória [1][2][28].

1.3.1.5 Deteção do genoma viral

Foi com o desenvolvimento da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que se despoletou a utilização dos métodos de Biologia Molecular para o estudo e o diagnóstico de infeções por CMV. Esta é uma técnica de deteção de DNA que consiste na amplificação exponencial de uma sequência selecionada a partir de um fragmento ou molécula de ácido nucleico [1][28].

A versatilidade da técnica da PCR convencional permitiu o desenvolvimento de numerosas variantes, nomeadamente a PCR *nested* (PCR-N) e a PCR em tempo real (PCR-RT). Esta última é a técnica usada neste estudo e tem um procedimento semelhante ao da técnica convencional mas, além de permitir a quantificação em tempo real do DNA amplificado, apresenta inúmeras vantagens: menor risco de contaminação pós-amplificação, na medida em que a deteção e amplificação são automatizadas e ocorrem em simultâneo; técnica mais segura, visto que não exige manipulação com substâncias tóxicas e mutagénicas, como o

brometo de etídio e permite um acompanhamento do restante produto no tubo de reação, encurtando assim consideravelmente o tempo de ensaio [28][29].

Esta técnica pode ser executada para identificar DNA do CMV em diversas amostras como urina, saliva, sangue, plasma, LA, etc.

1.3.2 Diagnóstico dos diferentes tipos de infecção

É necessário delinear estratégias diagnósticas de acordo com o tipo de infecção, na medida em que as técnicas usadas vão variar de acordo com as manifestações clínicas, como explicado de seguida [1][2].

1.3.2.1 Infecção materna

Como a gravidez não afeta o curso clínico das infecções e a maioria destas são assintomáticas, ou com sintomas ligeiros inespecíficos semelhantes a síndrome gripal, a melhor maneira de diagnosticar uma infecção materna é através de testes laboratoriais recorrendo particularmente à serologia [7][39].

O diagnóstico de infecção primária é feito de forma simples e segura quando se deteta seroconversão das IgG anti-CMV, definida como o aparecimento de novo, em duas amostras consecutivas de sangue materno, de IgG específica numa grávida previamente seronegativa. Porém, como as mulheres não são testadas por rotina para anticorpos CMV antes da gravidez e a infecção é maioritariamente assintomática, esta seroconversão nem sempre é possível detetar [1][7][39].

Assim sendo, um bom marcador de infecção aguda/recente que pode ser usado é a deteção das IgM anti-CMV. No entanto, apesar desta deteção ser muito sensível, a sua especificidade baixa pode conduzir a falsos positivos porque: (1) pode ser produzida em caso de reativação ou reinfeção por CMV ou por outros vírus como o *Parvovirus B19* e o *Epstein Barr* (2) reação cruzada com outras IgM, como o fator reumatoide e (3) pode persistir positiva 6 a 12 meses depois do final da fase aguda de infecção primária. Posto isto, a deteção de IgM funciona apenas como um sinal de aviso e deve ser seguida de técnicas confirmatórias como o teste da avididade das IgG ou *Western Blot* para as IgM, sendo que a primeira é a mais estudada e utilizada [1][7][39].

A técnica da avididade das IgG baseia-se na observação de que são produzidos anticorpos com baixa avididade nas primeiras semanas da infecção primária, seguindo-se um processo de maturação após o qual são produzidos anticorpos de elevada avididade. Assim sendo, os níveis de avididade de um anticorpo traduzem a força com a qual esse anticorpo se consegue ligar a um antígeno após tratamento com agentes desnaturantes, pelo que um índice de elevada avididade





durante as primeiras semanas de gestação pode ser considerado um bom indicador de infecção antiga [1][7][39].

A determinação da avidéz de IgG anti-CMV antes da 16^o-18^o semanas tem uma sensibilidade de 100% pois identifica todas as mulheres que vão ter um feto ou RN infetado, porém a sensibilidade reduz drasticamente para 62,5% se a determinação for feita após a 20^a semana de gestação [7][39].

A presença de IgM verdadeiro combinado com um índice de avidéz baixo/moderado mostrou ter o mesmo valor diagnóstico que a seroconversão [39].

A interpretação e utilidade dos diferentes testes serológicos estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Interpretação dos resultados serológicos. Adaptado de [7].

		IgM	
			
IgG		Testar avidéz IgG	Imune (mas pode ocorrer reativação/reinfecção)
		PCR ou <i>ImunoBlot</i>	Medidas de profilaxia primária

Os testes virológicos têm um papel secundário no diagnóstico de infecção primária nas grávidas visto que uma deteção viral positiva não está associada a um grande risco de infecção e/ou dano no feto ou RN [39].

1.3.2.2 Infecção congénita - diagnóstico da infecção fetal

O mecanismo de infecção fetal implica uma virémia materna prévia e acredita-se que, após replicação viral, os leucócitos infetados com partículas virais atravessem a placenta através do cordão umbilical para as células endoteliais dos vasos sanguíneos da microcirculação uterina com infecção do citotrofoblasto ou para células da camada sinciotrofoblástica com posterior disseminação no compartimento vascular fetal. De seguida o feto excreta o vírus pela urina, motivo pelo qual o vírus se pode encontrar também no líquido amniótico (LA) [1][2][5].

Assim sendo, o diagnóstico fetal é realizado através da determinação da presença do vírus ou do DNA viral no LA, que por seu turno, é obtido por amniocentese. No entanto, como esta técnica comporta riscos para o feto, a sua utilização não é consensual e obedece a algumas restrições: (1) só deve ser realizada em caso de infecção primária materna documentada através dos métodos serológicos discutidos anteriormente ou no caso de haver sinais ecográficos sugestivos de infecção por CMV; (2) só deve ser feita entre a 20^o e 22^o semanas de gestação e pelo menos 6 a 9 semanas após o início da infecção materna, quando esta é possível de detetar [1][5][7][39].

O primeiro ponto da restrição supracitada ocorre porque a relação benefício-risco é inferior para o feto em caso de infecção secundária visto que a taxa de transmissão fetal é menor neste caso e existe uma grande dificuldade na detecção de reativações ou reinfeções. Além disso, no caso de haver alterações ecográficas alarmantes (como por exemplo microcefalia, calcificações nos bordos dos ventrículos laterais e áreas talâmicas, cardiomegalia, restrição de crescimento fetal, etc.) torna-se fundamental explicar aos futuros pais que a serologia materna não é fiável para excluir infecção congénita por CMV, daí a necessidade de proceder a uma amniocentese para confirmar ou excluir o diagnóstico [1][5][7][39].

Por seu turno, o segundo ponto da restrição prende-se com o facto de ser necessário que o feto produza urina em quantidades suficientes, processo esse que se relaciona com a idade de gestação (20-22 semanas). Além disso, como o CMV é um vírus de replicação lenta, são necessárias entre 6 a 9 semanas após a primeira infecção materna para que o vírus seja excretado na urina fetal em quantidades suficientes para ser detetado no LA, com o risco de haver falsos negativos se a amniocentese for feita antes [5][7][39].

Depois de recolhido, o LA pode ser sujeito a testes virológicos como a pesquisa direta do CMV em cultura ou pesquisa do genoma viral por PCR [1][5][7][39].

Idealmente deverão usar-se as duas metodologias para otimizar a sensibilidade e a especificidade, no entanto, as dificuldades inerentes aos métodos de cultura celular e a cada vez maior automatização e especificidade das técnicas de biologia molecular, faz com que a cultura celular seja cada vez menos utilizada [1][7][39].

Na ausência de tratamento aprovado para a infecção fetal, e levando em linha de conta as possíveis sequelas associadas a este tipo de infecção, existe a hipótese de interromper a gravidez se for detetada uma infecção fetal por CMV. Para ajudar a decisão dos pais estão em estudo alguns marcadores de prognóstico:

- A presença de trombocitopenia $< 100\ 000/\text{mm}^3$ no sangue fetal está relacionada com mau prognóstico, no entanto o doseamento das transaminases já não parece que se relacione com o prognóstico [7].

- As alterações ecográficas são um dos parâmetros que mais se relaciona com o prognóstico, sendo que a presença de alterações não cerebrais têm um *odds ratio* para mau desfecho de 7,2 enquanto quaisquer alterações sobem para 22,5 e as alterações cerebrais atingem valores de 25,5 [7].

- Por outro lado, a literatura sugere que baixas cargas virais detetadas no sangue fetal ($< 10^3$ cópias/ 10^5 leucócitos polimorfonucleares), recolhidas no tempo apropriado (entre a 20ª e 22ª semanas de gestação e com um intervalo de tempo $\geq 6-9$ semanas do início da infecção

materna), pode ser um bom indicador para descartar dano fetal aquando o nascimento e/ou o desenvolvimento de sequelas do SNC, com um elevado grau de certeza (>95%), contribuindo desta forma para reduzir a taxa de abortos desnecessários [3][39].

1.3.2.3 Infecção congénita - diagnóstico no RN

Como a maioria dos RN é assintomática, as técnicas mais adequadas para diagnosticar infecção congénita nestes casos consistem na deteção viral em amostras de urina e/ou saliva nas primeiras 2 ou 3 semanas de vida por métodos de cultura e/ou por PCR. No entanto, apesar do método de referência continuar a ser a cultura pela técnica shell-vial, a deteção de DNA viral por PCR parece ser uma técnica tão sensível e específica como a anterior [1][3][8][39].

Os métodos serológicos também estão disponíveis mas não são confiáveis para o estabelecimento de diagnóstico no RN, pois os anticorpos IgG maternos podem atravessar passivamente a placenta e competir com as IgM maternas, o que conduz a resultados falsos negativos. Além disso, a deteção de IgM também pode ter resultados falsos negativos (apenas são detetados em 30 a 89% dos RNs infetados) ou resultados falsos positivos devido à existência de possíveis reações cruzadas com outros herpes vírus [2][8][14][39].

Após as 2 ou 3 semanas de vida, o diagnóstico diferencial entre infecção congénita ou perinatal torna-se num desafio para os virologistas, no entanto, como o prognóstico da infecção congénita é mais alarmante do que a adquirida no período pós-natal e o seguimento destes RNs é distinto, torna-se crucial conseguir fazer este diagnóstico diferencial [1][14][39].

Uma ferramenta que se tem mostrado muito útil para diagnosticar uma infecção congénita tardia (após as 3 semanas de vida do RN) recorre a cartões de diagnóstico precoce que contêm gotas de sangue seco, também denominados “*guthrie cards*”, usados para diagnosticar doenças metabólicas e hereditárias de forma rotineira em todos os RNs. O recurso a estes cartões com técnicas de PCR permitiu resultados com 99%-100% de sensibilidade e 99% de especificidade, quando comparado com o método de referência [1][8][14][39].

1.3.2.4 Infecção perinatal

Para conseguir diagnosticar com segurança uma infecção perinatal é necessário ter uma cultura ou PCR de urina negativas às 2 semanas de vida e uma determinação positiva posteriormente. Este diagnóstico é muito importante nos RNs prematuros com menos de 32 semanas ou de peso muito baixo visto que é nestes casos que existem maiores complicações, como referido anteriormente. Caso não se tenha uma amostra de urina das 2 primeiras semanas de vida, pode recorrer-se aos cartões de diagnóstico precoce (*guthrie cards*) e

realizar uma PCR, sendo que um resultado negativo confirma uma infecção adquirida com uma sensibilidade de 28% a 100% [14].

A PCR é uma técnica muito utilizada e que pode recorrer a muitos tipos de amostra, sendo que as mais utilizadas são a urina e a saliva que se comparam de seguida.

Em 2006, a percentagem de excreção viral na saliva (1,2%) de RN mostrou ser tão útil para a deteção de DNA viral com recurso a PCR em programas de rastreio em larga escala (2816 RN), como a urina (1,3%) [30]. Em 2011, a PCR com amostra de saliva, mostrou ser sensível (>97%) e específica (>98%) surgindo como uma alternativa para amostras de urina, na medida em que é uma amostra mais fácil de colher e menos invasiva para o rastreio de RN [31][32].

Num modelo animal compararam o valor diagnóstico da PCR em tempo real no sangue, urina e saliva e esta última mostrou ser a mais sensível (74,2%, IC=95%: 55,4-88,1) comparativamente às restantes amostras (29,0%, IC=95%: 14,2 - 48,0) [33].

Em inícios de 2014, a PCR em tempo real com saliva mostrou ser igualmente efetiva, no entanto deve ser confirmada com o método de referência (cultura em urina) [34]. Muito recentemente a urina mostrou ser superior do que a saliva na deteção de infeções pós-natais de CMV, sendo que a PCR em tempo real com saliva apenas mostrou uma sensibilidade de 89,4% (IC=95%: 76,9-96,5), apesar de especificidade de 99,5% (IC=95%: 97,4-99,9) [35].

A carga viral detetada por esta técnica costuma ser bastante elevada. Em 2002, num estudo com 30 crianças, houve uma diferença entre a carga viral do sangue da veia do cordão umbilical (2.3×10^3 cópias/ml) e da urina (4.2×10^5 cópias/ml) com $p < 0,001$ para o diagnóstico de infeção congénita de CMV em RN [36]. Dez anos mais tarde, um estudo com 70 crianças com infeção congénita e 45 com infeção pós-natal, concluiu que a carga viral na urina de uma infeção pós-natal é significativamente menor do que numa infeção congénita (1.0×10^5 cópias/ml vs 8.5×10^6 cópias/ml, $p < 0,001$, respetivamente) [37]. Muito recentemente, um outro estudo com 443 crianças com infeção congénita confirmada mostrou que as crianças sintomáticas tinham uma carga viral na saliva superior às crianças assintomáticas (7.0×10^6 IU/mL, IC=95%: 1.2×10^2 - 5.5×10^9 vs 1.8×10^6 IU/mL, IC=95%: 3.5×10^2 - 1.8×10^{10} ; $p = 0.001$) [38].

De forma semelhante à infeção congénita, a serologia também não tem um papel fundamental no estabelecimento de diagnóstico de infeção perinatal na medida em que a deteção de anticorpos IgG nos primeiros 9 a 12 meses de vida geralmente traduz transmissão transplacentária de anticorpos maternos, visto que estes conseguem passar passivamente a placenta, e os anticorpos IgM estão associados a falsos positivos e falsos negativos, como discutido anteriormente [2][14].

Apesar do diagnóstico de infecção perinatal ser muito importante em RNs, em crianças jovens o diagnóstico de infecção por CMV só é realizado para fins epidemiológicos, como foi o caso deste trabalho.

1.4 Prevenção e tratamento das infecções verticais

1.4.1 Infecção materno-fetal

Apesar dos avanços quanto ao diagnóstico da infecção citomegálica, as possibilidades terapêuticas são muito limitadas e ainda não existe um tratamento nem vacinas eficazes. Posto isto, a prevenção ganha um papel crucial, principalmente nos grupos de risco como são as grávidas seronegativas (no caso de infecção congénita) e os RN prematuros ou de baixo peso (no caso de infecção perinatal), não devendo esquecer as grávidas seropositivas que podem ser infetadas por outras estirpes ou por reativação do CMV [3][5][7].

Posto isto, as grávidas devem ter mais atenção a medidas de higiene como lavagem frequente das mãos com sabão ou solução alcoólica e evicção do contacto íntimo com crianças pequenas, que tal como discutido anteriormente, correspondem à maior fonte de transmissão de CMV a grávidas seronegativas que trabalham com crianças ou que têm crianças pequenas em casa. Foi mostrado em diversos estudos que conselhos específicos sobre higiene dados a mulheres grávidas seronegativas são eficazes na interrupção desta forma de transmissão [3][5][14].

O CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*, tem uma lista de simples passos que são cruciais para a prevenção de infecção congénita por CMV [40]:

- Lavar as mãos com sabão e água por 15-20 segundos, especialmente depois de mudar fraldas, alimentar uma criança pequena, limpar o nariz ou a saliva de uma criança pequena e pegar em brinquedos de crianças;
- Não partilhar comida, bebida ou utensílios de comida usados por crianças pequenas;
- Não pôr a chupeta de uma criança na boca;
- Não partilhar escova de dentes com uma criança pequena;
- Evitar contacto com a saliva quando se beija uma criança;
- Limpar brinquedos, bancadas e outras superfícies que podem estar em contacto com a saliva e a urina de crianças.

O desenvolvimento de uma vacina eficaz é um desejo antigo e identificado há quase uma década nos Estados Unidos como uma prioridade elevada. No entanto, o conhecimento da diversidade molecular do CMV e a noção de que um hospedeiro pode ser reinfectado com outras estirpes constituem barreiras para o seu desenvolvimento pelo que ainda não existe nenhuma vacina eficaz comercializada. Porém existem vacinas experimentais (fase I e II) que têm mostrado evidência de proteção contra infecções não primárias [3][7][41].

Quando a prevenção não é eficaz, surge a necessidade de tratamento antiviral, porém este não é geralmente aconselhado na gravidez, visto que estes fármacos mostraram ser teratogénicos em animais. Neste contexto, a interrupção voluntária da gravidez é frequentemente uma opção quando se detetam anomalias ecográficas [41][42].

No entanto, aquando da administração de ganciclovir a grávidas, este atingiu concentrações adequadas no LA e no sangue fetal mas, apesar de haver casos reportados sobre a sua administração segura, a sua eficácia tem que ser definida em ensaios controlados [3][41][42].

Um estudo recente avaliou o tratamento com valganciclovir em 20 grávidas com PCR positiva para CMV no LA. O antiviral diminui a carga viral fetal e 10 dos 13 RN não apresentaram sequelas de infeção durante os 5 anos de seguimento [42].

Um tratamento melhor nestes casos aparenta ser a Hiperimunoglobulina (HIG) específica para o CMV (200 U/kg do peso da grávida) que, num estudo multicêntrico prospetivo com 31 grávidas com PCR positiva para CMV no LA, apenas uma desenvolveu infeção sintomática, frente a 7 das 14 grávidas que não aceitaram o tratamento ($p=0,001$). Estes resultados clínicos foram suportados com estudos imunológicos [41][42].

1.4.2 Infeção no RN

Relativamente à prevenção de infeção no RN, o contacto com o vírus deve ser evitado nos primeiros 2 meses de vida e, dado que o leite materno constitui a maior fonte de transmissão de infeção perinatal, este pode ser esterilizado (ferver a 72°C durante 10s), congelado ou pasteurizado de diversas formas antes de administrado ao RN. Os métodos de pasteurização rápida têm demonstrado ser efetivos a eliminar o vírus sem alterar as propriedades bioquímicas do leite materno. Relativamente ao risco de infeção devido às múltiplas transfusões de sangue que os RN prematuros podem necessitar, se estes forem transfundidos com concentrado eritrocitário desleucocitado ($<10^6$ leucócitos/bolsa) este risco é desprezível [1][5][13][14].

O ganciclovir intravenoso (administrado a 12 mg/kg/dia em 2 doses durante 6 semanas) pode ser usado em RNs sintomáticos com o intuito de diminuir as suas sequelas no SNC (microcefalia, corioretinite, surdez neurosensorial, etc) e/ou com patologias em órgãos específicos que ameacem a vida (trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, etc). Apesar de haver menos estudos que o comprovem, este também pode ser considerado em RN monossintomáticos sem afeção do SNC ou com afeção leve e em lactentes entre 1 a 6 meses sintomáticos com afeção do SNC diagnosticada prospetivamente [3][5][42].

Como este fármaco só é ativo após fosforilação a ganciclovir trifosfato, que requer a presença de fosfotransferase viral, este apenas vai atuar nas células infetadas. Após ativação, este

análogo nucleósido acíclico, vai ser confundido com guanósina trifosfato pela DNA polimerase viral com consequente inibição da replicação viral [41].

Dado que o maior efeito adverso é a neutropenia (<500 neutrófilos/ mm^3), que aparece em 2/3 dos RNs após 6 semanas de tratamento e que pode requer a administração de fatores estimulantes de colónias de granulócitos e até mesmo suspensão de tratamento até normalização dos parâmetros laboratoriais normais, recomenda-se a realização de um hemograma semanal a todos os RN durante o tratamento [41][42].

O valganciclovir oral, pro-fármaco do ganciclovir com biodisponibilidade oral de 60%, tem as mesmas indicações terapêuticas que o ganciclovir e efeitos adversos semelhantes, no entanto, como não requer hospitalização prolongada nem manutenção de uma via intravenosa, não contribui para possível infecção nosocomial no RN. Este pode ser administrado a 32 mg/kg/dia em duas doses, de acordo com um estudo farmacocinético elaborado recentemente que afirma que 16 mg/kg por via oral são equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso. Porém, a falta de ensaios com este fármaco é uma desvantagem na utilização do mesmo em termos de segurança em pediatria [42].

Os efeitos adversos do ganciclovir e do valganciclovir que surgem com menos frequência são trombocitopenia, hepatotoxicidade, anemia, nefrotoxicidade, febre e aparecimento de erupções cutâneas. Além disso, estes fármacos mostraram inibir a espermatogénese e induzir efeitos cardiogénicos em animais. Posto isto, nasceu a necessidade de testar outros antivirais. Apesar da sua marcada nefrotoxicidade, o foscarnet foi administrado durante 4 meses a um RN com infecção sintomática e fibrose hepática que apresentou um desenvolvimento psicomotor normal após 10 anos de seguimento. Assim sendo, o foscarnet pode ser administrado como opção secundária aos outros dois fármacos, mantendo uma hidratação adequada e uma perfusão lenta, de forma a minimizar os efeitos adversos a nível renal [41][42].

2 Objetivos

Dado que 24,5% a 18,5% das mulheres em idade fértil em Portugal estão em risco de contrair uma infecção primária pelo CMV durante a gravidez e que as restantes correm o risco de reinfeção, há que admitir um considerável risco de infecção congénita quando estas estão em contacto prolongado (20 ou mais horas semanais) com crianças menores de 3 anos. Isto porque estas crianças jovens podem excretar ativamente o vírus pela urina e/ou saliva, surgindo assim como uma fonte frequente de transmissão horizontal para as grávidas. Este facto aliado à inexistência de profilaxia e de tratamento eficazes faz com que esta forma de transmissão surja como um risco de saúde pública.

Com a consciência da problemática supracitada, este estudo tem como objetivos:

- Caracterizar a amostra quanto à existência de fatores de risco para a infecção por CMV, de forma a possibilitar a análise dos resultados obtidos;
- Estudar a taxa de excreção de CMV em crianças pequenas (até aos 36 meses) da Beira Interior;
- Comparar a taxa de excreção viral das crianças que frequentam creches com a excreção viral das crianças que ficam em casa com familiares.

3 Materiais e Métodos

3.1 Desenvolvimento do inquérito e do consentimento informado

Para a realização deste estudo foi desenvolvido um inquérito (Anexo 1) com o intuito de caracterizar o agregado familiar da criança (parte 1) e perceber se a mesma frequenta algum tipo estabelecimento pré-escolar (parte 2).

O consentimento informado foi elaborado de acordo com o modelo exigido pelo CHCB (Anexo 2) e posteriormente adaptado para aplicar nas creches (Anexo 3). Este contém uma primeira parte informativa sobre o estudo e uma segunda parte relativa ao consentimento informado propriamente dito.

3.2 Colheita, transporte e armazenamento das amostras

As amostras foram recolhidas de 17 de abril a 18 de junho de 2014, nos Serviços de Urgência e Internamento Pediátrico do Centro Hospitalar Cova da Beira (Covilhã) e cinco creches: Casa Nossa Senhora de Fátima (Aldeia Nova do Cabo), Santa Casa da Misericórdia do Fundão, Centro Paroquial de Assistência das Donas, Centro Paroquial de Bem-Estar Social de Valverde e Cantinho do Mimo (Fundão). As creches são identificadas em todo o trabalho como A, B, C, D e E por forma a manter o anonimato dos resultados.

Estas amostras só foram recolhidas após obter aprovação da realização do estudo pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Cova da Beira, assim como aprovação pelo Provedor da Santa Casa da Misericórdia do Fundão.

As amostras de saliva foram recolhidas com recurso a uma zaragatoa e conservadas em tubos Eppendorf com 1 ml de meio de cultura viral (MEM). Os tubos devidamente identificados foram transportados e armazenados de forma refrigerada (entre 2 e 8°C).

3.3 Processamento das amostras

3.3.1 Extração do DNA

Após agitação, foram pipetados 50 µL de amostra para tubos Eppendorf de 200 µL. Estes foram sujeitos a choque térmico para extração do DNA usando um protocolo adaptado de Barbi et al. [43]: aquecimento a 55°C durante 60 minutos, aumentando para 100°C durante 7 minutos seguido de arrefecimento rápido para 4°C e congelação a -80°C [43].

O motivo de escolha desta técnica deveu-se ao facto de ser utilizada por rotina no laboratório de virologia do CHCB e por ser consideravelmente mais económica do que as técnicas comerciais disponíveis.

3.3.2 Amplificação por PCR em tempo real (PCR-RT)

Esta técnica foi efetuada no Sistema *LightCycler® 480 Software* que consiste num termociclador (que permite as variações de temperatura), com sistema ótico para a excitação e recolha da emissão da fluorescência, e um computador com *software* próprio para a aquisição de dados e análise final da reação [29][44].

A sensibilidade desta técnica foi previamente testada utilizando uma suspensão da estirpe laboratorial AD-169 previamente quantificada, através da qual se determinou que o limite de sensibilidade foi a diluição com a concentração de 200 cópias/mL [1][45].

Para o procedimento foi utilizada uma mistura de amplificação comercial (*TaqMan® Universal Master Mix II, no UNG, da Applied Biosystem*) contendo todos os reagentes necessários à reação de PCR com exceção dos primers e da sonda.

Os primers e a sonda utilizados são específicos para a região UL83, que é um gene que codifica para a fosfoproteína pp65 do genoma do CMV e foram descritos por Paixão e col.[1][45]: *primer forward* foi 5´-CCC TCC GGC AAG CTC TTT-3´; *primer reverse* foi 5´-CAG GTC CTC TTC CAC GTC AGA-3´; sonda de hidrólise TaqMan® foi 5´-TGC ACG TCA CGC TGG-3´ com a extremidade 5´ marcada com FAM (*6-carboxy-fluorescein*) como um fluoróforo repórter e a extremidade 3´ marcada com MGB (*minor groove binding*) como *quencher* não fluorescente que se liga à depressão menor da dupla cadeia de DNA viral.

Nos ensaios realizados por PCR-RT as concentrações utilizadas em cada mistura de reação foram as seguintes: 1X TaqMan® Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems); 7 µM de cada *primer*; 0,3 µM de sonda TaqMan® e 5µL de cada amostra, perfazendo um volume total de 25µl [1][45].

As condições de amplificação consistiram num ciclo inicial de 2 minutos a 50°C, seguido de desnaturação inicial a 95°C, durante 10 minutos e, por último, 45 ciclos compostos por desnaturação a 95°C durante 15 segundos e hibridação/extensão a 60°C durante 1 minuto [1][45].

3.3.3 Medidas de controlo de qualidade

Em todas as sessões de PCR foi testada uma amostra de controlo positivo constituída por uma estirpe laboratorial de CMV (AD-169) e um controlo negativo constituído por água destilada.

Para confirmar que as amostras não continham inibidores de PCR foram testadas 10 amostras negativas em paralelo com amostras isoladas e diluídas a ½ em controlo positivo.

Todas as amostras positivas, bem como 10 amostras negativas foram feitas em duplicado em sessões separadas para confirmação.

4 Resultados e Discussão

Os resultados dos inquéritos e do processamento das amostras estão sistematizados na Tabela do Anexo 4.

4.1 Caracterização da amostra

O estudo foi proposto a 276 representantes legais de crianças até aos 36 meses, tendo 151 concordado com a participação no estudo.

As 151 crianças cuja saliva serviu como amostra têm idades compreendidas entre 1 e 36 meses e uma média de $20,91 \pm 1,53$ meses. A maioria das crianças (22,52%, IC=95%: 16,59-29,82) situa-se entre os 19 e os 24 meses (Figura 1).

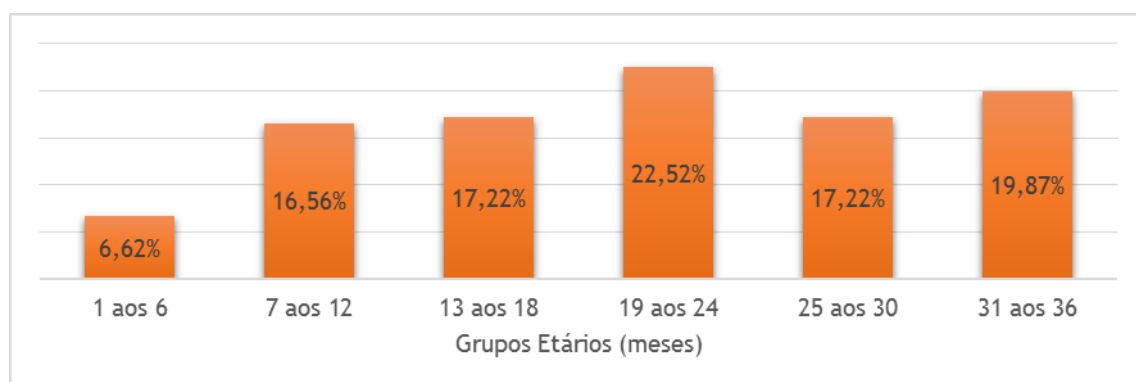


Figura 1: Distribuição das crianças por faixa etária (meses)

Em relação ao sexo, a maioria das crianças é do sexo masculino (51,66%, IC=95%: 43,75-59,49), como se pode ver na Figura 2.

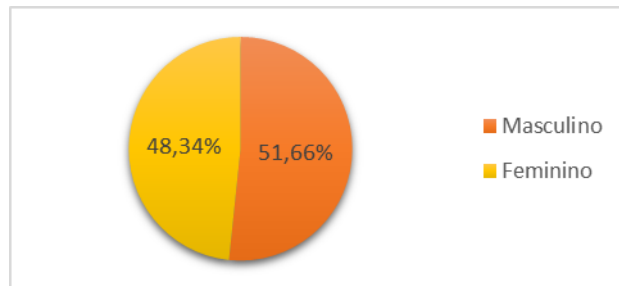


Figura 2: Distribuição das crianças por sexo

Em média, os pais das crianças têm o 12º ano de escolaridade ($3,65 \pm 0,20$), sendo que as mães têm uma escolaridade superior à dos pais ($3,95 \pm 0,18$ vs $3,35 \pm 0,20$) (Figura 3).

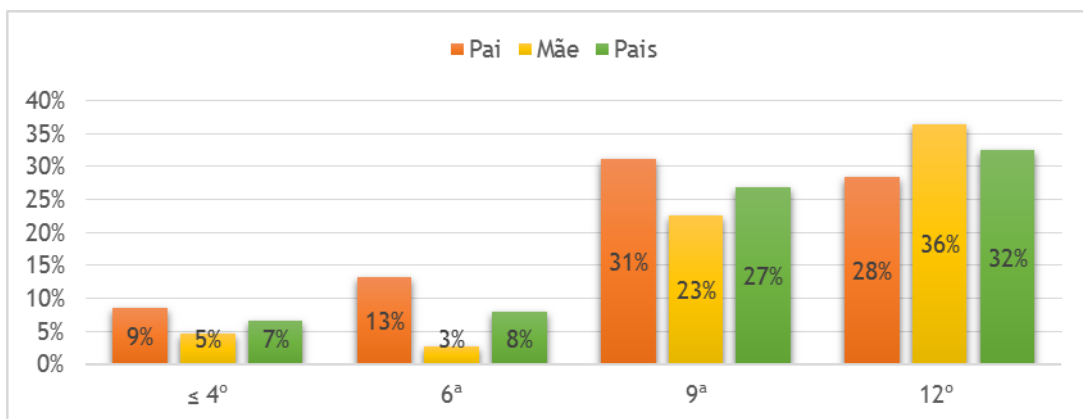


Figura 3: Distribuição dos pais das crianças por habilitações literárias

No que diz respeito à idade dos pais, estes têm em média $32 \pm 0,89$ anos e os homens são mais velhos do que as mulheres ($34,15 \pm 0,88$ vs $32,11 \pm 0,85$ anos) (Figura 4).

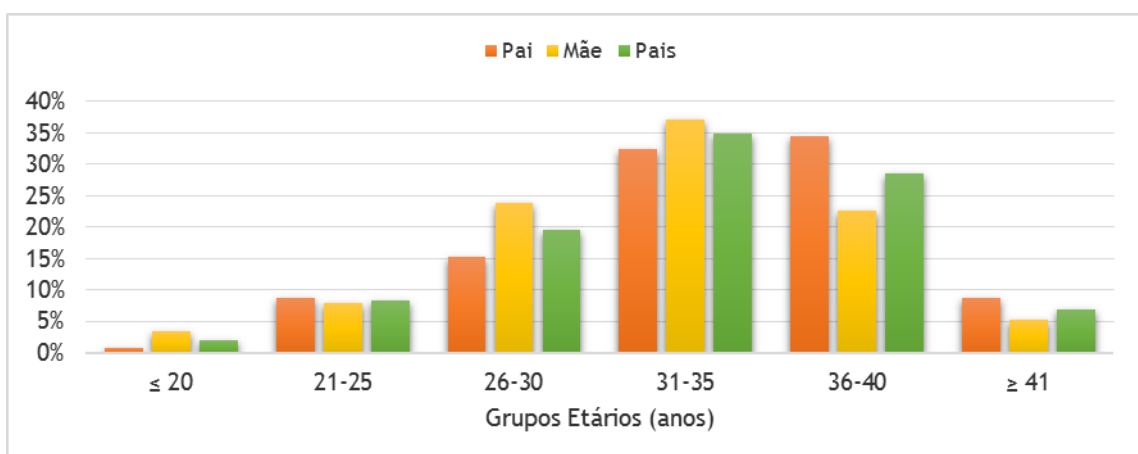


Figura 4: Distribuição dos pais das crianças por faixa etária (anos)

No que concerne ao número de irmãos, a maioria tem apenas 1 irmão (46,36%, IC=95%: 38,60-54,31) e as suas idades têm em média $7,66 \pm 0,89$ anos, estando a maioria (35,71%, IC=95%: 26,93-45,57) entre os 6 e os 10 anos (Figuras 5 e 6).

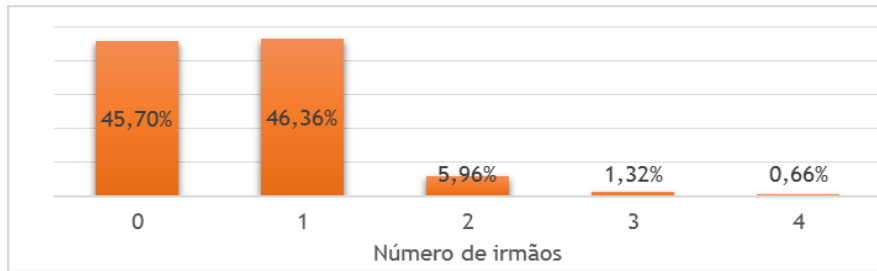


Figura 5: Distribuição das crianças por número de irmãos

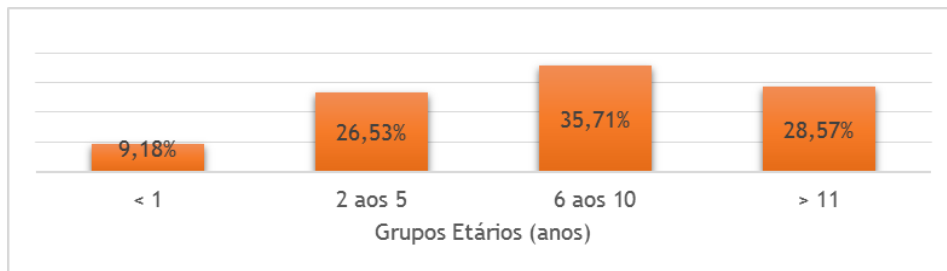


Figura 6: Distribuição das crianças por faixa etária dos seus irmãos (anos)

Durante o dia as crianças costumam ficar maioritariamente em creches (82,12%, IC=95%: 75,24-87,41), como se pode ver na Figura 7.

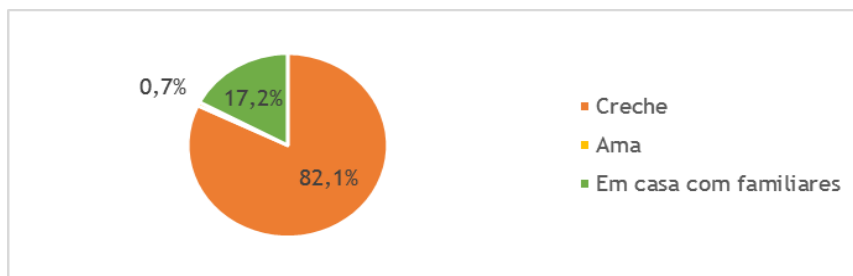


Figura 7: Distribuição das crianças de acordo com o local onde costumam ficar durante o dia

4.2 Taxa de excreção de CMV

Das 151 amostras de saliva testadas 21 apresentaram um resultado positivo, revelando a presença de DNA do CMV. Assim, a taxa de excreção de CMV na população estudada foi de 13,91% (IC=95%:9,28-20,33) (Figura 8).

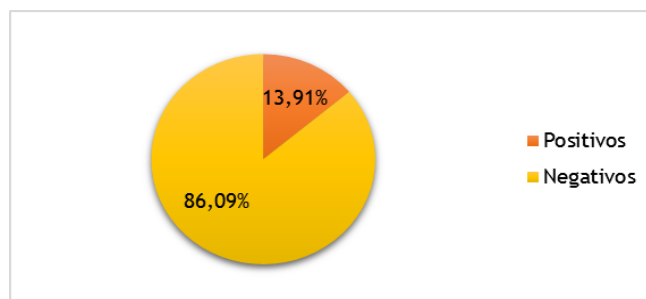


Figura 8: Taxa de excreção de CMV

Os valores obtidos estão ligeiramente abaixo dos descritos para esta faixa etária, uma vez que a amostra é constituída maioritariamente por crianças que frequentam creches e a literatura

refere uma prevalência de 15 a 25% neste contexto. No entanto, este aspeto será discutido mais adiante.

Analisando os resultados por grupo etário obtivemos as seguintes taxas de excreção viral (Tabela 2 e Figura 9).

Tabela 2: Excreção viral por grupo etário

Grupos Etário (meses)	Amostras Positivas	Amostras Testadas	Excreção Viral	IC=95%
1 aos 5	2	8	25,00%	7,15-59,07
6 aos 11	3	22	13,64%	4,75-33,34
12 aos 17	7	28	25,00%	12,68-43,36
18 aos 23	5	25	20,00%	8,86-39,13
24 aos 29	2	32	6,25%	1,73-20,15
30 aos 36	2	38	5,26%	1,45-17,28

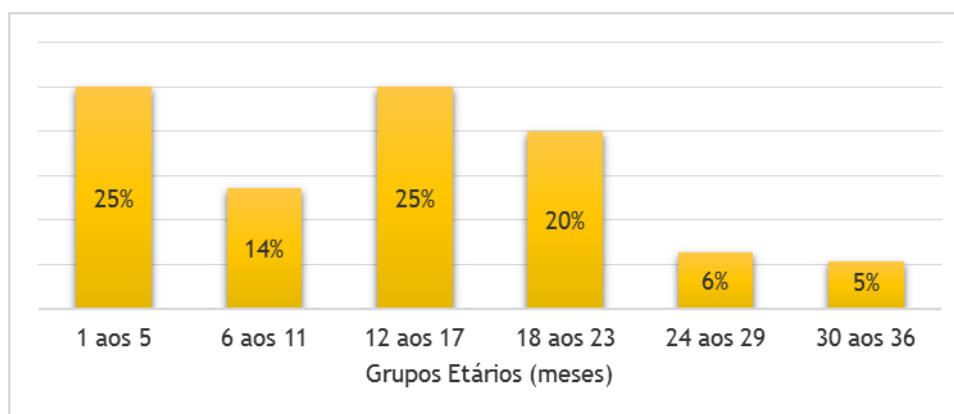


Figura 9: Distribuição da excreção viral de acordo com o grupo etário (meses)

Da análise dos resultados obtidos verificamos que os grupos etários com maior excreção viral (25,00%) foram entre os 12 e os 17 meses (IC=95%: 12,68-43,36) e os primeiros 5 meses de vida (IC=95%: 7,15-59,07). De forma mais global, a maior taxa de excreção viral verificou-se dos 12 aos 23 meses (22,64%, IC=95%: 13,45-35,52), ou seja, durante o primeiro ano de vida das crianças (Tabela 3).

Tabela 3: Excreção viral de acordo com a idade (meses)

Grupos Etários (meses)	Amostras Positivas	Amostras Testadas	Excreção viral	IC =95%
1 aos 11	5	30	16,67%	7,34-33,57
12 anos 23	12	53	22,64%	13,45-35,52
24 aos 36	4	70	5,71%	2,24-13,79

Há trabalhos que sugerem que as crianças adquirem o vírus maioritariamente por volta dos 2 anos, no entanto há estudos mais recentes que admitem uma aquisição maior durante os 12 e os 24 meses, tal como a verificada neste estudo. Além disso, é compreensível que a

prevalência seja elevada neste grupo etário visto que as crianças já perderam os anticorpos maternos, o que os torna mais suscetíveis a infeções.

A elevada prevalência encontrada em bebés (1 aos 5 meses) pode ser devida ao reduzido número de amostras recolhidas nesta faixa etária (N=8), Contudo, o facto de as crianças excretarem o vírus antes e durante o seu primeiro ano de idade também nos leva a questionar se estas não poderão ter uma infeção perinatal por ingestão de leite contaminado, visto que esta constitui a forma de transmissão mais frequente durante o primeiro ano de vida e representa uma fonte importante de disseminação viral para outras crianças e mulheres seronegativas em idade fértil. Assim, seria interessante fazer o diagnóstico diferencial entre infeção perinatal e adquirida nas creches nestas crianças.

Ainda em relação à idade, verificámos que as crianças com resultado positivo de infeção por CMV têm uma média de idade inferior à das crianças com resultado negativo ($16,76 \pm 3,59$ meses, vs $21,55 \pm 1,65$ meses).

Analisando os resultados por sexo, verificamos que a excreção viral nas crianças do sexo masculino é superior à das crianças do sexo feminino (Tabela 4).

Tabela 4: Excreção viral consoante o sexo

Sexo	Amostras Positivas	Amostras Testadas	Excreção Viral	IC =95%
Masculino	16	78	20,51 %	13,04-30,75
Feminino	5	73	6,85 %	2,96-15,05

Curiosamente, apesar de os valores não serem tão expressivos, segundo dados do 2º Inquérito Serológico Nacional, a seroprevalência viral na faixa etária entre os 2-4 anos também foi ligeiramente maior nas crianças do sexo masculino do que nas crianças do sexo feminino (66,7% vs 66,3%).

No que diz respeito às habilitações literárias do agregado familiar, os resultados obtidos estão representados na tabela e gráfico seguintes:

Tabela 5: Excreção viral consoante as habilitações literárias dos pais

Habilitações Literárias	Amostras Positivas	Amostras Testadas	Excreção Viral	IC = 95%
≤ 4º	2	7	28,57%	8,22-64,11
5º ao 9º ano	6	45	13,33%	6,25-26,17
10º ao 12º ano	6	54	11,11%	5,19-22,19
≥ Licenciatura	7	45	15,56%	7,75-28,79

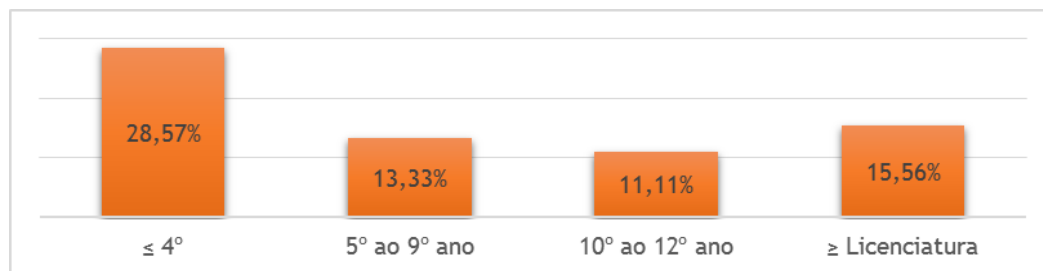


Figura 10: Distribuição da excreção viral de acordo com as habilitações literárias dos pais

De acordo com a literatura, a excreção viral de infecção por CMV é inversamente proporcional às condições socioeconômicas do hospedeiro, o que surge muitas vezes correlacionado com habilitações literárias inferiores. Por outro lado, o facto de ter menos estudos também conduz a falta de conhecimento e de informação sobre o vírus e sobre as medidas de higiene fundamentais na prevenção de infecções pelo CMV. Neste trabalho, constatou-se o mesmo que o documentado visto que se verificou uma excreção viral superior nas crianças cujos pais tinham apenas a 4ª classe, ou menos (28,57%, IC=95%:8,22-64,11).

Relativamente aos valores elevados de excreção viral obtidos para as habilitações literárias superiores (15,56%, IC=95%: 7,75-28,79), é importante salientar que as variáveis foram estudadas de forma isolada. Quando são analisadas em conjunto, como se discute mais adiante, constata-se que as famílias com habilitações literárias superiores costumam deixar as crianças em creches, o que constitui outro fator de risco e explica a elevada prevalência viral aqui encontrada.

Relativamente ao número de irmãos (Tabela 6), a excreção viral de infecção é apenas ligeiramente superior em crianças que têm pelo menos um irmão (14,63%, IC=95%:8,57-23,85), em comparação com as crianças que não têm irmãos (13,04%, IC=95%:7,01-22,96). As crianças que têm irmãos com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos é que têm maior excreção viral (23,08%, IC=95%: 11,04-42,05), como se pode ver na Tabela 7.

Tabela 6: Excreção viral e número de irmãos

Número de Irmãos	Amostras Positivas	Amostras Testadas	Excreção Viral	IC =95%
≥ 1	12	82	14,63%	8,57-23,85
0	9	69	13,04%	7,01-22,96

Tabela 7: Excreção viral e idade dos irmãos

Idade dos irmãos	Amostras positivas	Amostras Testadas	Excreção Viral	IC=95%
< 1	1	9	11,11%	1,99-43,50
2 aos 5	6	26	23,08%	11,04-42,05
6 aos 10	2	35	5,71%	1,58-18,60
> 11	5	28	17,86%	7,88-35,59

Ao ter irmãos, particularmente em idade pré-escolar, como é o caso, as crianças estão em contacto com outras crianças que podem excretar o vírus pelo que, à semelhança do que acontece nas creches, podem ter contacto com secreções líquidas contaminadas. Por conseguinte, esperava-se uma maior contribuição deste fator de risco na excreção viral.

Com o intuito de perceber se as crianças sem irmãos (N=9) apresentam outro fator de risco que explica a sua excreção viral semelhante às crianças que têm irmãos, analisamos os seus resultados individualmente (Tabela 8).

Tabela 8: Excreção viral das crianças que não têm irmãos, consoante os outros fatores de risco

	Amostras Positivas	Excreção Viral	IC=95%
Idade (meses)			
1 aos 11	1	3,33%	5,90-16,67
12 aos 23	7	13,21%	6,55-28,84
24 aos 36	1	1,43%	2,50-7,66
Habilitações Literárias dos pais			
≤ 4 ^a	0	0,00%	0,00-35,43
5 ^o ao 9 ^o	2	4,44%	1,23-14,82
10 ^o ao 12 ^o	3	5,56%	1,91-15,11
Licenciatura	4	8,89%	3,51-20,73
Local onde costumam ficar durante o dia			
Creche	7	5,65%	2,76-11,20
Casa	2	7,69%	2,13-24,14

Da análise destes valores depreende-se que o fator de risco que pode ter contribuído para a pouca discrepância entre crianças com e sem irmãos é o facto de estas crianças estarem maioritariamente entre os 12 e os 23 meses (13,21%, IC=95%:6,55-28,84).

A Tabela 9 apresenta os 21 resultados positivos de acordo com os fatores de risco para infeção. Com a análise desta tabela pretendemos verificar se todas as crianças apresentam um fator de risco para a infeção por CMV.

Tabela 9: Resultados positivos e fatores de risco

Idade (meses)	Habilitações Literárias dos Pais	Número de irmãos	Local onde fica durante o dia
7	10 ^o ao 12 ^o	1	Casa com familiares
23	≤ 4 ^a	1	
5	5 ^o ao 9 ^o	1	
13	≤ 4 ^a	2	
12	10 ^o ao 12 ^o	0	
3	≥ Licenciatura	0	
22	5 ^o ao 9 ^o	0	Creche A

25	10° ao 12°	2	Creche D
25	10° ao 12°	0	
19	5° ao 9°	1	
18	≥ Licenciatura	0	
17	≥ Licenciatura	0	
14	≥ Licenciatura	0	
9	≥ Licenciatura	1	
12	5° ao 9°	0	Creche E
10	10° ao 12°	1	
18	5° ao 9°	1	
15	10° ao 12°	0	
17	5° ao 9°	1	
32	5° ao 9°	1	
36	≥ Licenciatura	1	
36	5° ao 9°	1	

Da análise da tabela verificamos que duas das crianças que se encontram atualmente a excretar o vírus não se encontram na creche nem têm irmãos, o que poderá indiciar uma possível aquisição do vírus através do aleitamento materno.

4.3 Comparação da excreção viral em crianças que frequentam creches com crianças que ficam em casa com familiares

Verificamos que a excreção viral foi maior nas crianças que ficaram em casa (23,08%, IC=95%: 11,04-42,05) comparativamente às que frequentam creches (12,10%, IC=95%: 7,47-19,01) como se pode ver na Tabela 10:

Tabela 10: Excreção viral e local onde as crianças costumam ficar durante o dia

	Amostras Positivas	Amostras Testadas	Excreção Viral	IC = 95%
Creche	15	124	12,10%	7,47-19,01
Casa	6	26	23,08%	11,04-42,05

De acordo com a literatura, o valor de excreção viral em crianças que frequentam creches costuma ser maior (15 e 25%) e superior à de crianças que ficam em casa [18]. Apesar de outros estudos encontrarem valores de excreção viral menores, era de esperar valores superiores em Portugal devido à elevada seroprevalência nacional deste vírus (66,5%) em crianças dos 2 aos 4 anos, particularmente nas crianças com 2 anos (72,5%) [6]. Contudo, a falta de amostras de crianças que não frequentam creches, cuja representabilidade neste trabalho é de apenas 17,22 (IC=95%:12,03-24,04), pode ter contribuído para esta discrepância, o que constitui uma limitação deste estudo.

Como foi discutido anteriormente, as crianças que não frequentam creches e que se encontram a excretar o vírus apresentam outros fatores de risco como as baixas habilitações literárias dos pais ou o facto de possuírem irmãos em idade pré-escolar (Tabela 9).

Quando relacionamos as taxas de excreção viral com as habilitações dos pais e com o local onde as crianças costumam ficar durante o dia verificamos que as maiores taxas de excreção viral ocorrem em crianças que se encontram em casa e cujos pais têm um grau de escolaridade baixo (< 9º ano). Importa reforçar que este resultado poderá estar condicionado pela baixa amostragem de crianças que ficam em casa, o que está patente nos intervalos de confiança obtidos no grupo de crianças em causa.

Tabela 11: Excreção viral e habilitações literárias dos pais, consoante o local em que as crianças ficam durante o dia

Habilitações Literárias	Amostras Positivas		Excreção Viral			
	Creche	Casa	Creche	IC=95%	Casa	IC=95%
≤ 4º	0	2	0,00%	0,00-79,35	33,33%	9,68-70,00
5º ao 9ª	4	2	10,26%	4,06-23,58	33,33%	9,68-70,00
10º ao 12º	4	2	8,89%	3,51-20,73	25,00%	7,15-59,07
≥ Licenciatura	6	1	15,38%	7,24-29,72	16,67%	3,01-56,35

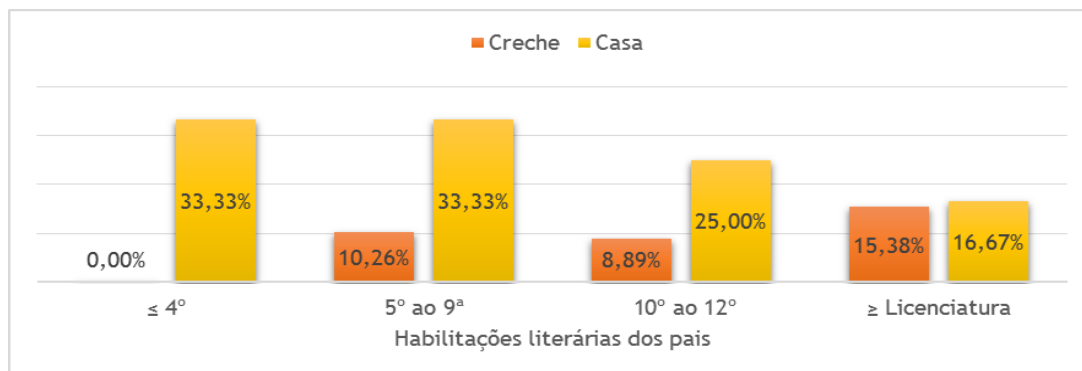


Figura 11: Distribuição da excreção viral e habilitações literárias dos pais, consoante o local em que as crianças ficam durante o dia

Analisando agora os resultados obtidos nos dois grupos de acordo com a idade podemos verificar que as crianças que se encontram nas creches têm o pico de excreção entre os 12 e os 24 meses (20,45%, IC=95%: 11,15-34,50) enquanto que nas crianças que estão em casa não se observam diferenças na excreção nos primeiros 23 meses de vida (27,27% IC=95%: 9,74-56,56 e 33,33%, IC=95%: 12,06-64,58) (Tabela 12 e Figura 12).

Tabela 12: Excreção viral consoante a idade e o local onde as crianças ficam durante o dia

Grupos etários (anos)	Amostras Positivas		Excreção Viral			
	Creche	Casa	Creche	IC=95%	Casa	IC=95%
< 1	2	3	11,11%	3,10-32,80	27,27%	9,74-56,56
1	9	3	20,45%	11,15-34,50	33,33%	12,06-64,58
≥ 2	4	0	6,45%	2,54-15,45	0,00%	0-39,03

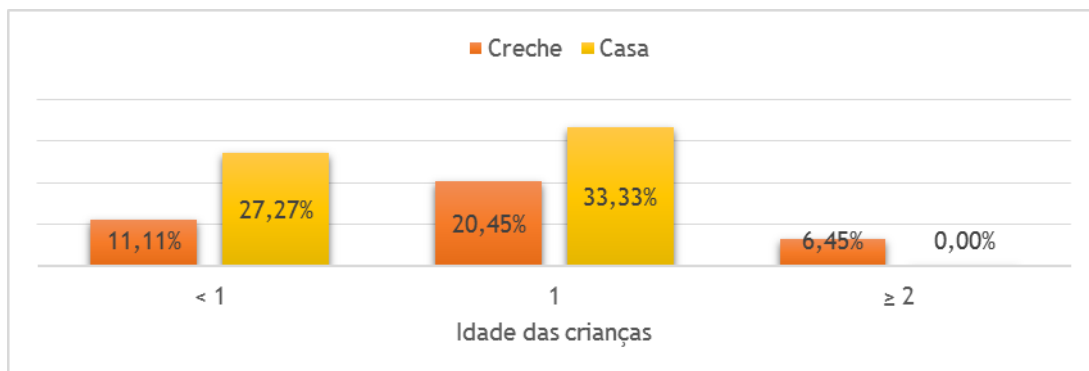


Figura 12: Distribuição da excreção viral de acordo com a idade e o local onde as crianças costumam ficar durante o dia

Relativamente ao sexo, os rapazes têm uma maior prevalência de infeção tanto nas creches (19,40%, IC=95%: 11,70-30,42) como em casa (30,00%, IC=95%:10,78-60,32), como se pode ver na Tabela 13.

Tabela 13: Excreção viral e sexo das crianças, consoante o local em que estas costumam ficar durante o dia

Sexo	Amostras Positivas		Excreção Viral			
	Creche	Casa	Creche	IC=95%	Casa	IC=95%
Masculino	13	3	19,40%	11,70-30,42	30,00%	10,78-60,32
Feminino	2	3	3,51%	0,97-11,92	18,75%	6,59-43,01

Relativamente ao número de irmãos e à idade dos mesmos, os resultados nos dois grupos estão representados nas Tabelas 14 e 15, respetivamente.

Tabela 14: Excreção viral e número de irmãos consoante o local em que as crianças ficam durante o dia

Número de irmãos	Amostras Positivas		Excreção Viral			
	Creche	Casa	Creche	IC = 95%	Casa	IC = 95%
0	7	2	12,50%	6,19-23,63	16,67%	4,70-44,48
≥ 1	8	4	11,76%	6,08-21,50	28,57%	11,72-54,65

Tabela 15: Excreção viral e idade dos irmãos consoante o local em que as crianças ficam durante o dia

Idade dos irmãos	Amostras Positivas		Excreção Viral			
	Creche	Casa	Creche	IC = 95%	Casa	IC = 95%
< 1	0	1	0,00%	0-43,45	25,00%	4,56-69,94
2 aos 5	5	1	23,81%	10,63-45,09	20,00%	3,62-62,45
6 aos 10	1	1	4,17%	0,74-20,25	10,00%	1,79-40,41
> 11	3	2	14,29%	4,98-34,64	28,57%	8,22-64,11

Verifica-se que as crianças que ficam em casa e que têm irmãos apresentam uma maior taxa de excreção viral do que as que não têm irmãos (28,57%, IC=95%: 11,72-54,65 vs 16,67%, IC=95%: 4,70-44,48), podendo neste caso os irmãos ser a fonte de transmissão do CMV.

À semelhança do que se verificou para as habilitações literárias dos pais, também o número de irmãos parece estar a contribuir para a maior taxa de excreção das crianças que estão em casa, enviando mais uma vez os resultados deste grupo devido à baixa amostragem.

Com o objetivo de verificar se a excreção viral seria mais elevada em alguma creche em particular, analisamos os resultados por creche tendo-se obtido os seguintes resultados:

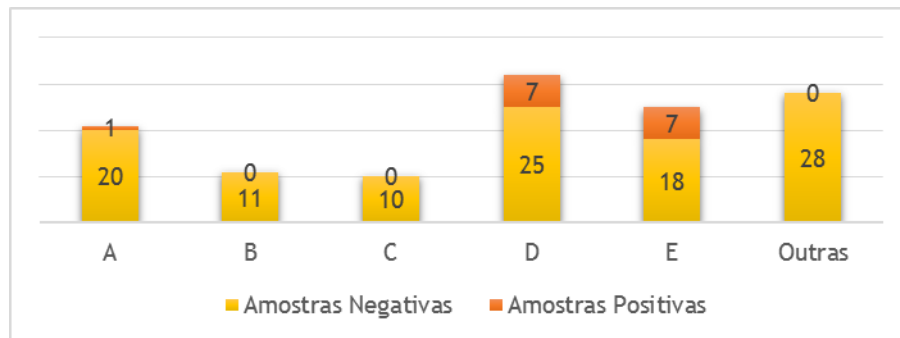


Figura 13: Distribuição da excreção viral consoante as creches

A creche que teve maior excreção viral foi a E com 7 amostras positivas em 18 amostras testadas (38,89%, com IC=95%: 20,31-61,38) e as creches B e C tiveram uma excreção viral nula. Isto pode ser explicado pelo facto das creches D e E terem mais do dobro das crianças do que as restantes creches, o que aumenta a probabilidade da disseminação do vírus.

Este estudo pretende apenas uma análise epidemiológica dos dados pelo que não ambiciona diagnosticar infeção adquirida pelo CMV, assim não foram recolhidos dados clínicos nem laboratoriais das crianças. No entanto, nenhuma delas mostrou sintomatologia sugestiva de infeção por CMV.

Aquando da realização do controlo interno, as amostras aleatoriamente escolhidas positivaram todas e com valores de C_T semelhantes. Como a saliva deteta elevadas cargas virais (entre 10^2 e 10^{10}), pequenas diferenças entre os valores de C_T não são significativas pelo que podemos concluir que as amostras não continham inibidores de PCR.

Os resultados obtidos permitem mostrar que a excreção viral pela saliva é frequente em crianças até aos 3 anos da Beira Interior, no entanto, dada a baixa amostragem no grupo que não frequenta creches, não foi possível concluir se a frequência de creches potencia a excreção do CMV. De qualquer forma, as elevadas excreções virais enfatizam a necessidade de ter mais atenção às medidas de higiene indicadas pelo CDC para evitar a disseminação do CMV, particularmente as grávidas e as profissionais em idade fértil que trabalham em creches.

5 Perspetivas Futuras

Dada a problemática associada à transmissão horizontal do CMV às grávidas através do contacto com crianças jovens que excretam ativamente o vírus pela urina e saliva, torna-se necessário fazer mais estudos em termos de prevalência viral, seroconversão e excreção viral na saliva e na urina neste âmbito. Estes estudos devem ser feitos com uma amostra maior e com maior representabilidade de crianças que não frequentam creches de forma a poder avaliar o papel que a frequência de creches desempenha na excreção viral de infeção por este vírus na Beira Interior, para poder atingir plenamente o terceiro objetivo deste trabalho.

Além disso, também seria interessante conseguir fazer o diagnóstico diferencial entre infeção adquirida na creche e perinatal devido à ingestão de leite materno contaminado, pelos motivos anteriormente referidos.

Um outro estudo interessante seria averiguar se as amostras com resultado positivo foram infetadas pela mesma estirpe ou se por estirpes diferentes através de uma análise genotípica das glicoproteínas do envelope viral, o que se pode tornar muito útil para estudos epidemiológicos de larga escala.

À semelhança de outros grupos de trabalho, seria desafiante comparar pais que têm crianças pequenas institucionalizadas com pais de crianças que ficam em casa relativamente à prevalência de infeção por CMV, e perceber se a institucionalização das crianças faz com que a sua família esteja mais propensa à infeção por CMV, particularmente no caso de familiares grávidas.

No entanto, algo mais fácil de se fazer e urgente, visto que ainda não existe uma terapêutica eficaz, são campanhas de sensibilização sobre as medidas de prevenção da infeção congénita junto de grávidas, profissionais de saúde e profissionais que trabalham em creches e que estão em contacto com crianças pequenas.

6 Referências Bibliográficas

- [1] P. Paixão, Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Medicina/Microbiologia: Contributo para o estudo da infecção congénita pelo vírus citomegálico em Portugal, *Univ. Nov. Lisboa*, 1-128, 2009.
- [2] J. Junqueira, T. Sancho, e V. Santos, Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento, *News Lab*, vol. 86, 88-104, 2008.
- [3] S. Manicklal, V. C. Emery, T. Lazzarotto, S. B. Boppana, e R. K. Gupta, *The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus*, *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 26, no. 1, 86-102, 2013.
- [4] T. Crough e R. Khanna, Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside, *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 22, no. 1, 76-98, 2009.
- [5] Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, Vírus citomegálico humano - CMV, *Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçologia Perinatal*, 1-9, 2006.
- [6] S. Lopo, E. Vinagre e P. Palminha, *Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efetividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002 - Vírus citomegalo*, 101-111, Ministério da Saúde, 2004.
- [7] S. Monteiro, T. Loureiro e M. Moucho, Infecção congénita por citomegalovírus, 1-7, 2011. [Online]. Disponível em: http://www.spom.pt/Citomegalovirus_e_gravidez.pdf. Consultado a 20/02/2014.
- [8] S. A. Ross e S. B. Boppana, Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis, *Seminars in Pediatric Infection Diseases*, vol. 16, no. 1, 44-49, 2005.
- [9] S. Lopo, E. Vinagre, P. Palminha, M. T. Paixao, P. Nogueira, e M. G. Freitas, Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population 2002-2003, *Euro Surveill.*, vol. 16, no. 25, 2002-2003, 2011.
- [10] S. Almeida, P. Gouveia, A. Jorge, A. Mendes, C. Duarte, N. Faria e P. Paixão, Infecção congénita por *Citomegalovirus*. Prevalência numa população da Beira Interior, *Acta Pediátrica Portuguesa*, 162-165, 2010.
- [11] S. Lopo, P. Palminha, M. Pité, T. Caçador, E. Vinagre, M.A. Pereira, M.T. Paixão, M.J. Brito, J.M. Garrote, H. Carreiro e M.C. Machado. Infecção Congénita pelo vírus citomegalo: Resultados preliminares de um estudo prospectivo, *Rev. Port. Doenças Infecç.*, vol. 14, 14-21, 2004.
- [12] P. Paixão, S. Almeida, P. Gouveia, L. Vilarinho e R. V. Osório, Prevalence of Human Cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns, *Eurosurveill Lance*, vol. 14, no. 9, 4-6, 2009.
- [13] A. Yamamoto, L. Figueiredo e M. Mussi-Pinhata, Infecção perinatal por citomegalovírus: muito frequente mas pouco diagnosticada [Perinatal cytomegalovirus infection: commonly occurring but rarely diagnosed], *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, vol. 75, 126-130, 1999.
- [14] A. Alarcón Allen e F. Baquero-Artigao, Revision y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus, *Anales de Pediatría (Barcelona)*, vol. 74, no. 1, 52.e1-52.e13, 2011.
- [15] M. Chiavarini, P. Bragetti, A. Sensini, E. Cenci, R. Castronari, M. J. Rossi, A. Fantauzzi, and L. Minelli, Breastfeeding and transmission of cytomegalovirus to preterm infants. Case report and kinetic of CMV-DNA in breast milk, *Italian Journal of Pediatrics*, vol. 37, no. 1, 6-10, 2011.
- [16] E. F. Gorender, E. Santos, A. F. Moreira, R. H. Araújo, M. V. Fernandez, A. M. Escobar, L. B. Neto e S. J. Grisi, Infecção Adquirida por Citomegalovírus na Infância, *Pediatr. (S. Paulo)*, 189-193, 1986.
- [17] M. M. M. Nesti e M. Goldbaum, Infectious diseases and daycare and preschool education, *J. Pediatr. (Rio. J.)*, vol. 83, no. 4, 299-312, 2007.
- [18] J. F. Bale, B. Zimmerman, J. D. Dawson, I. E. Souza, S. J. Petheram e J. R. Murph, Cytomegalovirus transmission in child care homes, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 153, 75-79, 1999.
- [19] C. Pass e R.F. Hutto, Group day care and cytomegaloviral infections of mothers and children, *Rev Infect Dis.*, vol. 8, no. 4, 599-605, 1986.

- [20]R. F. Pass, S. C. Hutto, D. W. Reynolds, e R. B. Polhill, Increased frequency of cytomegalovirus infection in children in group day care, *Pediatrics*, vol. 74, no. 1, 121-126, 1984.
- [21]S. P. Adler, The molecular epidemiology of cytomegalovirus transmission among children attending a day care center, *J. Infect. Dis.*, vol. 152, no. 4, 760-768, 1985.
- [22]D. E. Noyola, B. H. Valdez-López, A. E. Hernández-Salinas, M. A. Santos-Díaz, M. A. Noyola-Frías, J. F. Reyes-Macías, e L. G. Martínez-Martínez, Cytomegalovirus excretion in children attending day-care centers, *Arch. Med. Res.*, vol. 36, no. 5, 590-593, 2005.
- [23]L. Grillner e K. Strangert, Restriction endonuclease analysis of cytomegalovirus DNA from strains isolated in day care centers, *Pediatr. Infect. Dis.*, vol. 5, no. 2, 184-187, 1986.
- [24]M. J. Cannon, T. B. Hyde, and D. S. Schmid, Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection, *Rev. Med. Virol.*, vol. 21, no. 4, 240-255, 2011.
- [25]R. F. Pass, C. Hutto, R. Ricks, e G. a Cloud, Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care centers, *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, no. 22, 1414-1418, 1986.
- [26]R. F. Pass, E. A. Little, S. Stagno, W. J. Britt, e C. A. Alford, Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection, *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, no. 22, 1366-1370, 1987.
- [27]S. A. Joseph, C. Béliveau, C. J. Muecke, E. Rahme, J. C. Soto, G. Flowerdew, L. Johnston, D. Langille, e T. W. Gyorkos, Cytomegalovirus as an occupational risk in daycare educators, *Paediatr. Child Health*, vol. 11, no. 7, 401-407, 2006.
- [28]A. R. Campos, Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Microbiologia Médica: Transmissão do vírus citomegálico através do aleitamento materno em prematuros, Universidade Nova de Lisboa, 36-96, 2012.
- [29]T. M. Oliveira, Dissertação - PCR em tempo real : métodos e aplicações, Universidade de Aveiro, 13-77, 2010.
- [30]A. Y. Yamamoto, M. M. Mussi-Pinhata, L. J. Marin, R. M. Brito, P. F. C. Oliveira, e T. B. Coelho, Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection?, *J. Clin. Virol.*, vol. 36, no. 3, 228-230, 2006.
- [31]D. I. Bernstein, R. W. T. Jr, e Z. Novak, Saliva Polymerase-Chain-Reaction Assay for Cytomegalovirus Screening in Newborns, *N Engl J Med*, vol. 364, no. 22, 2111-2118, 2011.
- [32]L. Bélec e T. V Brogan, Real-time PCR-based testing of saliva for cytomegalovirus at birth, *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, vol. 9, no. 12, 1119-1124, 2011.
- [33]A. H. Park, D. Mann, M. E. Error, M. Miller, M. A. Firpo, Y. Wang, S. C. Alder, e M. R. Schleiss, Comparative analysis of detection methods for congenital cytomegalovirus infection in a Guinea pig model, *Jama Otolaryngol. - head neck Surg.*, vol. 139, no. 1, 82-86, 2013.
- [34]G. Barkai, D. Ari-Even Roth, A. Barzilai, M. Tepperberg-Oikawa, E. Mendelson, M. Hildesheimer, e J. Kuint, Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - Report of clinical experience, *J. Clin. Virol.*, vol. 14, 361-366, 2014.
- [35]J. Gunkel, T. F. W. Wolfs, J. Nijman, R. Schuurman, M. A. Verboon-Macielek, L. S. Vries, e J. L. Murk, Urine is superior to saliva when screening for postnatal CMV infections in preterm infants, *J. Clin. Virol.*, 2014.
- [36]G. Halwachs-Baumann, B. Genser, S. Pailer, H. Engele, H. Rosegger, A. Schalk, H. H. Kessler, E M. Truschnig-Wilders, Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns, *J. Clin. Virol.*, vol. 25 Suppl 3, 81-87, 2002.
- [37]J. Nijman, A. M. Van Loon, L. S. Vries, C. Koopman-Esseboom, F. Groenendaal, C. S. P. M. Uiterwaal, e M. A. Verboon-Macielek, Urine viral load and correlation with disease severity in infants with congenital or postnatal cytomegalovirus infection, *J. Clin. Virol.*, vol. 54, no. 2, 121-124, 2012.
- [38]S. E. Oliver, S. G. Pinninti, S. K. Pati, A. L. Palmer, A. Ahmed, K. Feja, D. I. Bernstein, M. G. Michaels, P. J. Sanchez, K. B. Fowler, S. B. Boppana, e S. A. Ross, Saliva Viral Load in Symptomatic Congenital CMV Infection and CMV-Associated Hearing Loss at Birth: Findings from the NIDCD CHIMES Study, 2014. [Online]. Disponível em: http://www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS14L1_2370.5
- [39]T. Lazzarotto, B. Guerra, M. Lanari, L. Gabrielli, e M. P. Landini, New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection, *J. Clin. Virol.*, vol. 41, no. 3, 192-7, 2008.

- [40]Centers for Disease Control (CDC), Preventing Congenital CMV Infection, 2014. [Online]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/cmvp/prevention.html>. Consultado a 23/01/2014.
- [41]S. P. Adler, G. Nigro, e L. Pereira, Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections, *Semin. Perinatol.*, vol. 31, 10-18, 2007.
- [42]F. Baquero-Artigao, [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection], *An. Pediatr. (Barcelona)*, vol. 71, no. 6, 535-547, 2009.
- [43]M. Barbi, S. Binda, V. Primache, S. Caroppo, P. Didò, P. Guidotti, C. Corbetta, e D. Melotti, Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection, *J. Clin. Virol.*, vol. 17, no. 3, 159-165, 2000.
- [44]C. M. Novais e M. Pires-alves, PCR em tempo real, *Rev. Biotecnol. Ciência e Desenvolv.*, vol. 33, 10-13, 2004.
- [45]P. Paixão, S. Almeida, P. A. Videira, D. Ligeiro, and T. Marques, Screening of congenital cytomegalovirus infection by real-time PCR in urine pools, *Eur. J. Pediatr.*, vol. 171, no. 1, 125-129, 2012.

Capítulo II - Estágio em Farmácia Hospitalar

1 Introdução

A necessidade da vertente teórica ser complementada com a prática, aliada ao desenvolvimento de novos conhecimentos, demonstra o enquadramento do estágio curricular em Farmácia Hospitalar no âmbito do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas.

Em Portugal, os últimos dados indicam que cerca de 7% dos Farmacêuticos trabalham na área hospitalar. Estes profissionais são indispensáveis para o bom funcionamento de um hospital, certificando-se de que o mesmo tem os medicamentos certos para o doente certo, à hora certa e que são administrados na forma certa.

O relatório apresentado espelha o estágio que foi realizado nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), no período de 2 de fevereiro a 28 de março de 2014.

2 Logística

O contacto com o setor de aquisição e logística hospitalar do CHCB foi em formato de palestra teórica que decorreu no gabinete que os SF têm afeta ao mesmo. Isto ocorreu na medida em que este setor, apesar de abranger fundamentalmente cinco atividades relacionadas com fármacos e outros produtos farmacêuticos (seleção, aquisição, receção e armazenamento), exige uma articulação e comunicação permanentes com os restantes setores e processos da Farmácia Hospitalar (Figura 15).

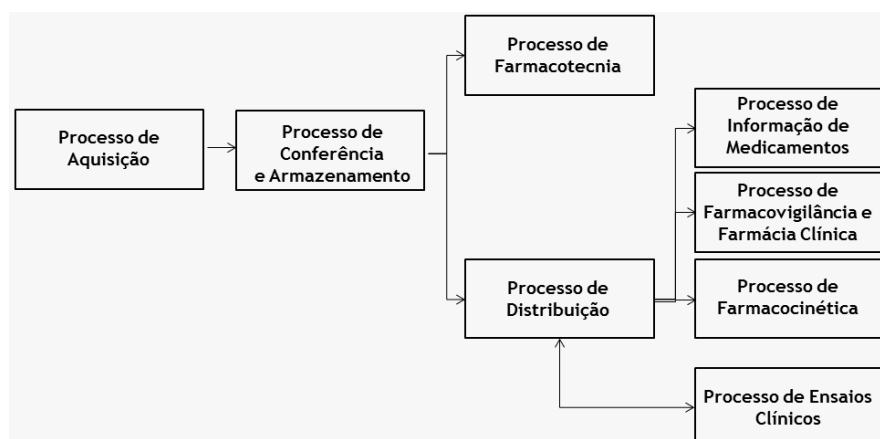


Figura 14: Processos dos SF do CHCB, de acordo com Manual de Qualidade do CHCB, EPE

No entanto, no decorrer do estágio fui tendo contacto com este setor crucial da Farmácia Hospitalar e colaborei, inclusive, na atualização de uma tabela cujo intuito era comparar os preços que decorrem da transição de via injetável para *per os*. Foi também através deste setor que tive contacto com informação relacionada com os gases medicinais que se encontram no CHCB.

A área de gestão e logística deve merecer da parte do Farmacêutico uma atenção cada vez mais cuidada, sendo que os recursos humanos são a base essencial de uma gestão com qualidade e os recursos económicos envolvidos têm um peso cada vez maior na gestão global do Hospital [1].

O farmacêutico afeto a este setor tem a seu cargo atividades como gestão de *stocks*, elaboração de precisões de consumo de acordo com o tipo de medicamento (uso regular; uso esporádico; destinado a patologia rara; introdução recente no mercado) elaboração de pedidos de compra, controlo das validades de todos os produtos rececionados e aquisição de todo o tipo de medicamentos e produtos farmacêuticos, quer sejam de uso esporádico e/ou baixo consumo, quer necessitem de Autorização de Utilização Especial (AUE), quer contenham substâncias estupefacientes e psicotrópicas [1].

2.1 Seleção

A seleção dos medicamentos que são utilizados pelo hospital é feita pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), da qual o Farmacêutico afeto a este setor também faz parte. A CFT edita um guia terapêutico interno tendo as necessidades terapêuticas dos doentes do Hospital, e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) em consideração [2].

2.2 Aquisição

A aquisição propriamente dita diz respeito à elaboração dos pedidos de compra dos medicamentos de acordo com as necessidades da farmácia e do restante hospital, o que exige uma procura para conseguir as melhores condições podendo recorrer a diversos tipos de compra: catálogo *online* do Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde, que permite ajustes diretos ao abrigo do concurso centralizado; concurso organizado pelo próprio hospital; consulta direta aos fornecedores por tipo de artigo e consulta a distribuidores locais).

3 Conferência e armazenamento

Durante as primeiras duas semanas de estágio desenvolvi a minha prática no Armazém Central dos SF cuja dinâmica acompanhei de perto, na medida em que participando em atividades que decorrem neste espaço físico mas que integram o setor de logística hospitalar,

nomeadamente receção, conferência, armazenamento e alguns tipos de distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos, como demonstro adiante.

3.1 Receção e conferência

A receção de encomendas ocorre num espaço físico reservado para tal junto ao exterior da Farmácia. Inicialmente, o Serviço de Logística Hospitalar do CHCB (antigo Serviço de Aprovisionamento), faz uma conferência quantitativa das encomendas dando depois entrada dos produtos no *stock* informático. De seguida há uma conferência qualitativa, quantitativa, técnica e administrativa conjunta com os SF na qual se verificam quantidades, prazos de validade e lotes, à qual tive oportunidade de assistir diariamente durante duas semanas.

3.2 Armazenamento

Após a receção, os medicamentos e produtos Farmacêuticos são armazenados no Armazém Central, denominado de agora em diante por armazém 10, e distribuídos posteriormente para outros armazéns inerentes a cada setor conforme o produto e as necessidades dos SH: dose unitária (armazém 12), farmacotecnia (armazém 13), ambulatório (armazém 20), armazém satélite do Hospital do Fundão (armazém 11) e os *Pyxis*[™] (distribuição semiautomática do medicamento) que se encontram distribuídos pelos Serviços Hospitalares (SH) como o Bloco Operatório, Urgência Pediátrica e a Urgência Geral e Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados (UCAD).

O armazém 10 é constituído por 7 espaços físicos diferentes: geral; inflamáveis; antissépticos e desinfetantes; 2 salas para Injetáveis de Grande Volume (IGV) e 2 câmaras frigoríficas. O armazém geral está dotado de estantes deslizantes que estão subdivididas em: medicação geral, colírios, anestésicos, material de penso, antibióticos, ambulatório, estomatologia, leites, contraceptivos e hemoderivados. Os citotóxicos, a nutrição entérica e parentérica e os estupefacientes são armazenados também neste local mas em prateleiras separadas dos restantes, sendo que os estupefacientes impõem um armazenamento individualizado em cofre fechado. Todos os produtos, independentemente do armazém em causa, são arrumados por ordem alfabética de acordo com a Denominação Comum Internacional (DCI), por ordem crescente do prazo de validade (de forma a permitir o cumprimento da regra “*first expire, first out*”). Os SF do CHCB têm uma sinalética implementada de forma a diminuir os erros no circuito do medicamento: usam cores indicativas de dosagem, sendo que o vermelho é para dosagem mais alta, o amarelo para intermédia e o verde para a mais baixa; os medicamentos definidos como potencialmente perigosos e de elevado risco para o doente são sinalizados com o sinal de perigo; os medicamentos com embalagens idênticas, quando armazenados na mesma gaveta, ou lado a lado na prateleira são sinalizados com o sinal rodoviário de “STOP” e nos fármacos com nomes e sonoridade parecidas (“*look-alike, sound-alike*”) a porção do nome que difere é enfatizada em letras maiúsculas. No caso dos comprimidos que não contêm

toda a informação para a distribuição em dose unitária (DCI, dose, lote e validade) é necessário fazer uma rotulagem dos mesmos.

O trabalho no armazém 10 inicia diariamente com a conferência de *stock* dos SF sendo que no CHCB está estabelecido que à segunda-feira contam-se os medicamentos em *stock* no armazém 12 (nomeadamente termolábeis e nutrição entérica), de terça a quinta-feira conferem-se os medicamentos gerais de acordo com uma listagem informática e os restantes produtos (colírios, material de penso, anestésicos, inflamáveis, antissépticos, desinfetantes, soros, pomadas e cremes) são contados à sexta-feira. Os resultados das contagens são depois comparados com o *stock* informático, desenvolvendo assim uma gestão minuciosa dos produtos e despistando possíveis erros.

O controlo dos prazos de validade dos produtos em *stock* nos armazéns dos SF é feito mensalmente de acordo com uma lista gerada informaticamente com todos os produtos que deram entrada nos SF cuja validade do lote termina dentro de 4 meses. Tive oportunidade de colaborar numa auditoria qualitativa visto que verifiquei a existência dos produtos cuja validade ia acabar em junho de 2014 e elaborei uma lista com os mesmos para ser posteriormente avaliada pelo Farmacêutico afeto ao setor de logística relativamente à possibilidade de consumo nos próximos meses, à possibilidade de troca com os fornecedores ou outros hospitais, ou em último caso, à necessidade de abate ao *stock*.

Com vista à qualidade, a área de conferência e armazenamento tem como objetivos: diminuir o número de não conformidades na entrada de medicamentos e diminuir a taxa de abate de medicamentos. Para isso baseia-se em indicadores de qualidade como diminuição do número de regularizações efetuadas; monitorização do número de artigos detetados em armazém cuja validade termina dentro de 4 meses e monitorização do número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos Farmacêuticos.

4 Distribuição

A distribuição de medicamentos e outros produtos Farmacêuticos para os Serviços Clínicos do hospital é a atividade dos SF com mais visibilidade e onde mais vezes se estabelece o contacto entre estes serviços [2].

Existem diversos tipos de distribuição, nomeadamente distribuição clássica ou tradicional, reposição por níveis (que pode recorrer a sistemas semiautomáticos, *Pyxis™*), distribuição em dose unitária e distribuição em ambulatório [3].

4.1 Distribuição clássica ou tradicional

A distribuição clássica ou tradicional diz respeito ao envio de medicamentos e produtos Farmacêuticos dos SF para os SH sendo que estes últimos fazem uma requisição eletrônica a partir de um perfil de *stock* pré-definido. Após a conferência de *stock* dos SF explicada anteriormente, estas requisições eletrônicas chegam ao armazém 10 e a medicação é preparada de forma individualizada em sacos agrafados com especial atenção para os produtos termolábeis, cujo saco é guardado num local predestinado para o efeito na câmara frigorífica 1 com uma etiqueta de letras vermelhas que alerta para “Guardar no frigorífico”.

4.2 Distribuição por *stocks* nivelados

Paralelamente também existe a distribuição por *stocks* nivelados através do carregamento e troca de carros de reposição manuais. No armazém 10, após a conferência de *stock* dos SF, verifica-se a composição do *stock* que existe nos carros de reposição em relação ao que está pré-definido para os mesmos, sendo que a quantidade em falta para o *stock* máximo é dispensada e imputada ao SH em causa com o auxílio de um leitor ótico de código de barras, PDA. No CHCB estão estabelecidos os dias em que ocorre este tipo de distribuição sendo, sexta-feira para a Unidade de Cirurgia Ambulatória, terça-feira para a Urgência Obstétrica, segunda e quinta-feira para a Neonatologia, quarta-feira para Veículo Médico de Emergência Rápida (VMER) e para a Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs) e segunda, quarta e sexta-feira para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Estas duas últimas unidades têm 2 carros cada uma, estando um na unidade em causa e outro nos SF, e a reposição de *stock* deve ser feita no dia antes de entregar o carro à unidade. Os *Pyxis* são um equipamento semiautomático que gera automaticamente uma lista da medicação que é retirada do *stock* pelos enfermeiros do serviço de acordo com o *stock* pré-definido permitindo desta forma reduzir o tempo para administração da primeira dose, fornecendo um acesso fácil e rápido aos medicamentos. Neste caso, os técnicos do armazém levam a medicação em falta para o serviço em causa, estando estabelecido no CHCB que à segunda, quarta e sexta repõem o *stock* máximo no *Pyxis* da Urgência Geral e da UCAD, à quarta da Urgência Pediátrica e à segunda e quinta do Bloco Operatório. Outro tipo de distribuição por *stocks* nivelados que existe no CHCB são os módulos que se encontram nos SH. O controlo dos prazos de validade dos carros de reposição, dos *Pyxis* e dos módulos também é da responsabilidade dos técnicos do armazém e é feito mensalmente.

Neste estágio tive oportunidade de fazer a preparação de medicação destes três tipos de distribuição e ainda acompanhei o processo de substituição do módulo da Triagem.

Para garantir a qualidade, a distribuição por níveis tem como indicador de qualidade a diminuição do número de reclamações dos SH pelo que vai monitorizar as visitas dos Técnicos

de Diagnóstico e Terapêutica (TDTs) aos SC com medicamentos, de forma a detetar e corrigir as não conformidades existentes [4].

4.3 Distribuição por dose unitária

A maior parte dos medicamentos e produtos Farmacêuticos destinados a dar resposta às prescrições médicas para doentes internados no CHCB segue uma distribuição individual por dose unitária com algumas exceções, como é o caso dos IGV e material de penso que vão por distribuição de *stocks* nivelados, os produtos destinados a serviços de urgência que não dispõem de tempo para esperar pela prescrição (Urgência e Bloco Operatório), e os que têm circuitos especiais de distribuição (citotóxicos, estupefacientes e hemoderivados).

Este sistema de distribuição caracteriza-se por uma distribuição diária de medicamentos (para um período de 24 horas) em dose individual unitária e permite que o Farmacêutico intervenha na farmacoterapia, uma vez que este é responsável pela interpretação e validação da prescrição médica. Desta forma, aumenta-se a segurança no circuito do medicamento, racionaliza-se melhor a terapêutica, atribui-se corretamente os custos e reduz-se o tempo e trabalho dos enfermeiros destinados à gestão e preparação de medicamentos, o que lhes permite dedicarem mais tempo aos cuidados dos doentes [1][2][5].

Estive afeta a este setor de Distribuição durante a quarta e quintas semanas do estágio e pude constatar que o circuito inicia-se com a prescrição médica que chega aos SF por via informática (exceto no caso dos serviços de AVC e UCI cujo sistema informático não é compatível com o dos SF e que exige transcrição da prescrição para o sistema) [3]. O facto de a prescrição ser informatizada apresenta inúmeras vantagens ao nível da segurança e da qualidade da prescrição na medida em que permite uma diminuição de erros associados à transcrição da mesma, garante que esta contenha toda a informação necessária (identificação correta do doente, medicação e informação adicional como a dieta, alergias, medicação no domicílio, etc.) e permite emitir alertas relacionados com doses máximas, interações medicamentosas graves e muito graves e antibióticos utilizados por mais de 7 dias [6]. Ainda permite ter acesso direto ao Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) e ao prontuário terapêutico, calendarizar a terapêutica (especialmente importante no caso da varfarina que tem esquemas semanais) assim como exige justificação de prescrição para os medicamentos que a CFT identificou como de uso restrito devido a questões de segurança, como é o caso dos antibióticos, mas também por causa do seu elevado custo.

Segue-se a Validação Farmacêutica que é um campo fundamental e crucial em todo este processo e no qual o Farmacêutico seleciona qual a medicação que é passível de enviar por distribuição por dose unitária e aplica conhecimentos de Farmácia Clínica na medida em que analisa a existência de possíveis duplicações terapêuticas, interações, alergias, doses, vias ou frequências incorretas e avalia a justificação dos medicamentos de uso restrito que têm

justificação obrigatória para prescrição (como por exemplo Meropenem utilizado para infecções do trato urinário causadas por *E.coli* produtora de Beta-lactamases). É muitas vezes necessário calcular as quantidades de ampolas necessárias para satisfazer a velocidade de perfusão prescrita pelo médico ou é necessário calcular a velocidade de perfusão para a dose prescrita, cálculos esses que tive oportunidade de fazer tendo em conta o envio de medicamentos para um período de 24 horas. Devido à existência de esquemas semanais de varfarina, aquando da validação da prescrição médica, é necessário confrontar com o que foi prescrito na consulta de coagulação de forma a aumentar a segurança na utilização deste medicamento.

Após validação, o Farmacêutico emite um mapa de distribuição para cada Serviço de internamento, envia-o informaticamente para os sistemas semiautomáticos KARDEX e FDS e imprime em formato papel para as TDT prepararem. A medicação é preparada manualmente por um TDT com uso não só do KARDEX e do FDS mas também do stock de apoio do armazém 12 quando são necessários produtos externos ao KARDEX, nomeadamente a medicação que tem menos rotatividade; é demasiado grande ou que exige conservação no frio [5]. O uso de equipamentos semiautomáticos apoia muito a preparação das cassetes na medida em que torna possível reduzir os erros e o tempo destinado a esta tarefa, assim como melhora a qualidade do trabalho executado [2]. Para garantir que a medicação está no local correto, é necessário monitorizar o número de não conformidades no armazenamento da mesma no armazém 12 assim como diminuir o número de regularizações efetuadas no mesmo, sendo que estes constituem indicadores de qualidade deste tipo de distribuição [4].

A medicação é preparada de acordo com o mapa de distribuição em cassetes destinadas ao serviço clínico que contêm gavetas individuais por doente identificadas de acordo com as normas internacionais da *Joint Comission International* (JCI) - nome do doente, nº do processo e data de nascimento - e também com o nome do serviço, nº de cama do doente e data da preparação da medicação [5][1]. Estas gavetas têm 4 divisórias relacionadas com a frequência de administração sendo que na primeira gaveta se coloca a medicação para tomar de manhã, na segunda para o almoço e na terceira para o final do dia/noite, estando a última reservada para SOS. Exceciona-se a esta divisão o Serviço de Psiquiatria, na qual a última divisória está destinada também para a noite/ao deitar. A medicação que não cabe nas gavetas é adequadamente identificada e colocada numa caixa identificada para o serviço.

Após a medicação estar inserida nas cassetes, estas voltam para a sala de validação juntamente com a caixa que contém a medicação que não cabe nas mesmas e as Farmacêuticas deste setor fazem a conferência/verificação da preparação [5]. No final faz-se o registo das não conformidades, visto que é um dos objetivos de qualidade deste setor, sendo que se pretende que os erros de medicação neste tipo de distribuição sejam menores que 0,4%. No decorrer do estágio, procedi a esta conferência [4].

A entrega das cassetes aos serviços está calendarizada de forma a agilizar este processo, consistindo em 4 entregas durante a tarde até às 19 horas, e é assegurada pelos Assistentes Operacionais (AO), sendo que a garantia do cumprimento do horário de entrega desta medicação, é um indicador de qualidade deste sector, monitorizado trimestralmente. Quando os AOs se deslocam aos serviços trazem as cassetes do dia anterior para as TDTs procederem às revertências da medicação não administrada [4][5][1].

Como a medicação é preparada para 24h, podem existir alterações após o momento de emissão do mapa de distribuição como altas de doentes, alteração de medicação e troca de cama. Posto isto, há uma atenção constante dos Farmacêuticos para a possibilidade da ocorrência destas alterações. Quando estas ocorrem antes das cassetes seguem para os serviços, as gavetas são imediatamente alteradas, mas caso já tenha passado o horário da entrega das cassetes aos serviços, cabe aos enfermeiros realizar o pedido informaticamente em nome do doente, pedido esse que é identificado pelos SF como “Pedidos Urgentes”. Neste caso, há necessidade de individualizar a medicação, corretamente identificada, numa caixa destinada para o efeito. Tive oportunidade de proceder a estas alterações inúmeras vezes.

Anteriormente era da responsabilidade dos AO dos Serviços Clínicos virem buscar os pedidos urgentes aos SF, no entanto, a partir de 8 de janeiro de 2014, de forma a agilizar e melhorar a articulação com os serviços clínicos, os AO dos SF é que se deslocam 4 vezes por dia (9h30, 12h30, 16h e 17h30) aos serviços para entregar os pedidos efetuados até à hora de entrega.

4.4 Distribuição em regime ambulatório

Estive afeta ao setor de ambulatório nas últimas duas semanas do estágio e este é constituído por uma sala de trabalho individualizada da restante área da farmácia e com condições de temperatura e humidade adequadas para a conservação dos medicamentos, com uma zona de atendimento, armários para armazenamento dos medicamentos, arquivo e uma zona de espera. Está bem sinalizado e tem um fácil acesso ao exterior e, apesar de não estar perto das consultas externas nem da entrada do hospital, assegura as condições necessárias para este tipo de distribuição [2][1].

Os SF efetuam dispensa gratuita de medicamentos abrangidos pela legislação em vigor, ou autorizados pelo Conselho de Administração (CA), a doentes do CHCB (Consultas Externas, Hospital de Dia e Internamento no momento da alta e excecionalmente do serviço de urgência) e medicamentos biológicos a doentes de outras instituições públicas, ao abrigo do despacho nº 18419/2010, de 2 de dezembro, devendo sempre confirmar se a consulta é certificada pela DGS [7]. A necessidade de distribuição em ambulatório urge do facto destas terapêuticas exigirem maior controlo e vigilância em consequência das características próprias das patologias, pela potencial carga de efeitos adversos graves da terapêutica, pelo que é crucial assegurar a *compliance* dos doentes, e também pelo facto destes medicamentos

terem elevado valor económico e serem 100% comparticipados quando cedidos em meio hospitalar [2][1][7].

De forma a compreender o enquadramento legal deste setor, tive contacto com a legislação em vigor, nomeadamente a que diz respeito ao “Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar”, Decreto-Lei nº 44 204/1962, de 2 de fevereiro, Decreto-Lei nº 206/2000, de 1 de setembro e os Decretos-Lei que legislam as patologias passíveis de distribuir em regime ambulatorio (Anexo 5). Como tive oportunidade de constatar, a dispensa de medicamentos em ambulatorio hospitalar nos SF do CHCB, está de acordo com a Circular Normativa nº01/CD/2012 elaborada pelo INFARMED, I.P. no âmbito do Despacho nº13382/2012, de 12 de outubro.

À semelhança dos restantes tipos de distribuição, o circuito de cedência de medicação neste setor inicia-se com a prescrição médica eletrónica que pode ser em formato papel ou *online*, seguindo-se a validação farmacêutica (confirmação da dose, quantidade, terapêutica anterior). No entanto, são os próprios doentes, ou os cuidadores, que se deslocam aos SF para vir levantar a medicação e há necessidade de registar os lotes de toda a medicação cedida, bem como nº de BI/CC da pessoa que se desloca a este setor para levantar a medicação [7].

A terapêutica dispensada é a correspondente a 1 mês de tratamento e a restante medicação prescrita é distribuída de forma parcelar (exceto no caso dos contraceptivos orais, para os quais se pode ceder medicação correspondente a 3 meses, e para doentes que residem a uma distância superior a 25 km, para os quais se pode distribuir até 2 meses e a restante medicação, se autorizada pela CFT, pode ir posteriormente por correio) [7]. Os medicamentos dispensados são corretamente embalados e etiquetados, preferindo sempre as embalagens fornecidas pela Indústria, ou são previamente reembalados na FDS dos SF de forma a assegurar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica [1].

Aquando da cedência da terapêutica, especialmente quando o doente inicia uma nova terapêutica, o Farmacêutico, como especialista do medicamento e atendendo à sua situação estratégica, cede aconselhamento personalizado e informação verbal e escrita (folhetos informativos sobre a medicação) com o auxílio de pictogramas, quando aplicável, com o intuito não só de promover a utilização correta dos medicamentos como para fomentar a adesão à terapêutica, responsabilizando o doente pelo resultado do seu tratamento e para fomentar a comunicação entre doente e profissionais de saúde [1][7]. A elaboração dos folhetos informativos é da responsabilidade das farmacêuticas afetas a este setor e o aumento da sua elaboração constitui um indicador de qualidade desta área [4]. Ficou a meu cargo a sua organização e confirmação de atualização inferior a 3 anos.

Dada a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos associada à terapêutica, os doentes têm que assinar um termo de responsabilidade quando a iniciam de forma a se

responsabilizarem pela mesma e comprometerem-se a utilizá-la de forma adequada. Este documento fica arquivado nos SF por ordem alfabética do nome do doente, tarefa de organização que ficou à minha responsabilidade no período de estágio neste setor.

Após a dispensa, imputa-se a medicação cedida no Sistema Informático com registo de todos os lotes e quantidades, assim como o nome e nº de BI/CC do doente (e de quem levanta a medicação, no caso de não ser o próprio a fazê-lo) e de observações consideradas importantes para o acompanhamento do doente. No caso de a receita ser em formato papel, é ainda solicitada a assinatura na receita do doente ou seu representante, bem como a assinatura do farmacêutico que fez a dispensa. No dia seguinte, todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas pelo Farmacêutico e arquivadas por especialidade e/ou medicamento, se forem em formato papel [7]. A monitorização dos erros da dispensa (medicamento e dosagem) a doentes de ambulatório constituiu um dos indicadores de qualidade do setor de ambulatório [4].

Além da dispensa de medicamentos, as Farmacêuticas afetas a este setor exercem outras funções. Uma delas diz respeito à avaliação da adesão à terapêutica e posterior notificação ao médico, caso haja doente não-aderente. Esta avaliação é feita através do Seguimento Farmacoterapêutico dos doentes num documento *excel*, especialmente dos que fazem medicação destinada à esclerose múltipla, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica, e medicamentos biológicos). Este seguimento surge também como uma forte ferramenta de gestão na medida em que permite controlar os *stocks* existentes de forma a garantir a continuidade do tratamento [7].

Semanalmente faz-se a conferência de *stock* dos medicamentos que se encontram nos armários desde setor (armazém 20), assim como os pedidos de reposição dos mesmos, tarefas que ficaram a meu cargo. É objetivo de qualidade desta área que o número de regularizações efetuadas no armazém 20 seja inferior a 3% [4].

Apesar de a medicação ser 100% gratuita para o doente, há receituário faturável para o hospital, como por exemplo no caso de medicamentos para a esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, etc. O sistema informático emite uma listagem deste receituário que carece de confirmação e organização por subsistema de saúde, tarefa que tive oportunidade de acompanhar. A monitorização da correta imputação aos centros de custo constituiu um indicador de qualidade desta área [4].

Recentemente, os SF do CHCB implementaram a Consulta de Adesão à Terapêutica neste setor e eu tive oportunidade de assistir a este serviço cujo motivo de oferta do mesmo foi a terapêutica com Fingolimob em doentes com Esclerose Múltipla. Nesta consulta, o Farmacêutico faz um levantamento de toda a medicação que o doente toma para despistar possíveis interações ou falta de *compliance* assim como o alerta para os efeitos adversos

descritos para essa terapêutica, fazendo desta forma farmacovigilância ativa. Além de assistir a estas consultas, colaborei na pesquisa de informação sobre possíveis interações do Fingolimob com a medicação concomitante dos doentes em questão.

No intuito de aprendizagem constante, elaborei e apresentei às farmacêuticas deste setor uma apresentação PowerPoint (Anexo 6) sobre um esquema de quimioterapia denominado PEP-C (Prednisolona, Etoposido, Procarbazina e Ciclofosfamida) utilizado como última linha no tratamento do Linfoma Não-Hodgkin recorrente/refratário prescrito a dois doentes do CHCB.

4.5 Circuitos Especiais de Distribuição

A distribuição dos medicamentos derivados do plasma humano, ou hemoderivados, e dos estupefacientes ou psicotrópicos (MEP), estão a cargo das Farmacêuticas do setor de ambulatório, no entanto seguem um circuito de distribuição dito especial.

A requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados encontram-se legisladas pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro, de forma a permitir uma investigação de eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica daqueles medicamentos e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue. Estes atos são registados num impresso próprio para o efeito (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A.) que é constituído por 2 vias: “Via Farmácia” (autocopiativa com quadros A, B e C que fica nos SF) e “Via Serviço” (quadros A, B, C e D que volta para o Serviço para ser arquivado no processo clínico do doente) [7][8].

Um profissional de saúde do Serviço requisitante desloca-se ao setor de ambulatório com os quadros A (identificação do médico prescritor e do doente) e B (requisição/justificação clínica), do impresso supracitado, preenchidos pelo Médico. O Farmacêutico confirma o seu correto preenchimento, valida a prescrição e procede à cedência do hemoderivado com consequente preenchimento do quadro C (Registo de Distribuição), o que teve oportunidade de fazer. De seguida, cabe aos Enfermeiros administrar o hemoderivado ao doente e preencher o quadro D (Registo de Administração). Quando o medicamento não é administrado por algum motivo, esta devolução também é devidamente lavrada e assinada no quadro D pelo Enfermeiro responsável e a medicação tem que ser devolvida aos SF num prazo de 24h [8].

A Comissão Transfusional do CHCB, da qual faz parte uma farmacêutica afeta ao setor de ambulatório, faz auditorias dos hemoderivados selecionando uma amostra representativa de 5% das requisições elaboradas e, desde 2005, faz uma análise económica do consumo de medicamentos hemoderivados. Colaborei no levantamento de dados da referida amostra para

a auditoria, assim como colaborei no levantamento dos dados económicos destes medicamentos para o ano de 2013.

Com o intuito de diminuir as não-conformidades no preenchimento do impresso dos hemoderivados, uma farmacêutica do setor de ambulatório desloca-se a todos os serviços clínicos para conferir o seu correto preenchimento e eu acompanhei nessa deslocação [8].

No que diz respeito aos MEP, como estes têm características e legislação própria, colocam à Farmácia Hospitalar uma série de questões relacionadas com a necessidade de controlo efetivo. Desta forma, todos os movimentos de MEP entre os SF e os SC são efetuados num livro de registos/requisições (Modelo nº1509 designado por “Anexo X”) de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda e aprovado pelo INFARMED [9].

Os Serviços Clínicos (SC) têm um *stock* definido com os SF de MEP que encontram-se armazenados em cofre de dupla fechadura. No entanto, aquando da reposição de *stock*, um profissional de saúde do SC desloca-se ao setor de ambulatório e apresenta o “Anexo X” devidamente preenchido por um Enfermeiro, e assinado pelo Diretor do Serviço ou legal substituto, para o qual o medicamento se destina. O Farmacêutico valida os registos efetuados neste livro e a requisição é assinada por quem cede e recebe os MEP, sendo que os originais deste “Anexo X” ficam nos SF e o duplicado acompanha a medicação para o SC requisitante. No dia seguinte à dispensa, o Farmacêutico confere todas as requisições e entrega à Assistente Técnica (AT) para que esta proceda aos registos necessários para enviar trimestralmente em suporte informático ao INFARMED uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e todos os movimentos de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) do CHCB [9].

Nos SF, os MEP estão armazenados no armazém 10 e 20 em armário metálico com dupla fechadura especificamente destinado para o efeito e a conferência deste *stock* é feita semanalmente por um Farmacêutico e pelo AT, procedendo-se a uma análise detalhada nos casos de deteção de não conformidade para correção imediata. No final da conferência elabora-se um mapa de controlo que é devidamente assinado pelo Farmacêutico e Assistente Técnico, sendo posteriormente arquivado [9].

Além desta conferência semanal de *stock* interno, uma farmacêutica afeta à área de ambulatório desloca-se mensalmente aos SC para proceder à contagem dos MEP que estão armazenados nos cofres. Desta forma consegue verificar validades e proceder a correções necessárias, como por exemplo trocar os medicamentos com validade curta por outros com validade mais alargada, encaminhando os MEPs de validade menor para os SC de maior consumo, reduzindo assim o desperdício [9].

5 Farmacotecnia

Contrariamente há duas décadas atrás, já são poucos os medicamentos que se produzem nos hospitais, no entanto mantêm-se a exigência de produzir preparações Farmacêuticas seguras e eficazes o que exige uma estrutura adequada e um sistema de procedimentos que assegure um “Sistema de Qualidade na Preparação de Formulações Farmacêuticas” [2].

O setor afeto à preparação de medicamentos denomina-se setor de Farmacotecnia, ao qual estive afeta durante a terceira e quarta semanas de estágio, e compreende 5 áreas distintas: preparações estéreis de citotóxicos injetáveis; preparações estéreis de nutrição parentérica e de outras soluções estéreis; preparações não estéreis (manipulados); reembalagem e purificação de água [10].

No CHCB estas áreas têm lugar em 3 locais físicos distintos: unidade de preparação de soluções estéreis, a qual é constituída por 2 Sistemas Modulares de Salas Limpas *Misterium* (um para a preparação de citotóxicos e outro para a mistura de nutrição parentérica e colírios) e que tem armazenado o material clínico necessário à manipulação e o arquivo em suporte de papel que apoia a área; laboratório de Farmacotecnia (no qual se manipulam preparações não estéreis e se faz a purificação de água) e a sala de reembalagem, onde se encontram as máquinas de reembalagem automática e semiautomática [11]-[13].

5.1 Preparações estéreis de citotóxicos injetáveis

Os SF dispõem de uma Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos (UCPC), equipada com um Sistema Modular de Salas Limpas *Misterium* que proporciona a máxima segurança ao pessoal que manipula estes medicamentos. Este sistema tem duas salas: a pré-sala ou antecâmara, onde o manipulador se equipa e efetua a desinfeção e lavagem das mãos, e a sala de preparação de citotóxicos, onde está localizada a câmara de fluxo de ar laminar vertical (ou classe II, tipo B) na qual se reconstituem ou diluem os citotóxicos [11], [12].

Para poder utilizar as salas limpas, é necessário ligar o sistema e deixar estabilizar cerca de 30 minutos. De seguida anotam-se os valores de temperatura e de pressão da pré-sala e da sala de preparação sendo que os valores recomendados são $<25^{\circ}\text{C}$, $>1\text{mmH}_2\text{O}$ e $\leq 0\text{mmH}_2\text{O}$, respetivamente [12]. Estes registos devem ser interpretados corretamente para a sua validação e posteriormente arquivados [1]. Além deste controlo, as áreas limpas devem ser controladas microbiologicamente a intervalos regulares [2]. Nos SF do CHCB existe, como indicador de qualidade, um controlo microbiológico trimestral do ar das câmaras e outro mensal do produto preparado nas mesmas, que é efetuado com o auxílio do Serviço de Patologia Clínica do mesmo hospital. No entanto, como o laboratório está preparado para manusear medicação citotóxica, faz-se uma simulação de manipulação nas câmaras [2].

A preparação de um citotóxico é sempre precedida de prescrição médica, feita preferencialmente por via informática, tendo por base protocolos previamente estabelecidos e aprovados para a respetiva indicação [12]. Os protocolos com os quais me deparei no decorrer do estágio estão sistematizados na tabela em anexo (Anexo 7). De forma mensal, é necessário confirmar se os cálculos que o sistema informático faz para a dosagem de citotóxicos consoante a superfície corporal, peso, ou AUC, estão corretos e eu confirmei os cálculos para o trastuzumab no mês de fevereiro.

Diariamente, de manhã, os enfermeiros do Hospital de dia ligam para a Farmácia para que o Farmacêutico afeto ao setor proceda à validação da prescrição para determinado doente. Regista-se a hora do pedido de validação e é impresso um mapa terapêutico em duplicado onde consta toda a informação crucial da prescrição como identificação do serviço e do doente (nome, número de processo, idade, peso, altura, superfície corporal, creatinina, diagnóstico), protocolo prescrito, com descrição da medicação a preparar e a periodicidade do mesmo. Um duplicado é agrafado ao saco da medicação que segue posteriormente para o serviço e o outro é guardado para traçar o perfil farmacoterapêutico do doente no final do dia [12].

Após esta validação, segue-se a seleção dos medicamentos necessários e são registados informaticamente todos os lotes e quantidades dos mesmos, assim como de todo o material clínico a ser usado. É emitido um rótulo para cada citotóxico a preparar na câmara e a palavra “citotóxico” é sublinhada a amarelo, como forma de alerta [12].

De seguida a medicação é retirada da cartonagem e colocada no *transfer* da câmara de fluxo laminar vertical onde será reconstituída ou diluída com o solvente adequado. A cartonagem é colocada num local à parte para no final do dia se fazer a contabilização dos medicamentos utilizados e confrontar com o *stock* informático.

O manipulador entra no Sistema Modular de Salas Limpas, lava e desinfeta as mãos, e equipa-se convenientemente na antecâmara com bata e luvas esterilizadas, apropriadas para o manuseamento de citotóxicos, máscara cirúrgica de pato P2, cobre-sapatos e touca. De seguida entra na sala de preparação, limpa a bancada com uma compressa embebida em álcool a 70° e retira a medicação e material necessário do *transfer*, organizando o mesmo na bancada à medida que vai precisando [2][12].

Na reconstituição de medicação que está na forma de pó, o solvente é introduzido lentamente, fazendo-o escorrer pelas paredes internas do frasco. No CHCB utilizam filtros hidrófobos, como *Chemo Mini Spike Plus*®, que evitam a formação de sobrepressão dentro do frasco e contribuem para uma maior segurança na manipulação, visto que têm uma ligação *luer-lock* na seringa. Aquando da diluição de citotóxicos, os frascos ou sacos que os contém

devem ser adicionados de um sistema de administração de citotóxicos, como o *Content Z*[®] [12].

Após a preparação, a medicação é envolvida em papel de alumínio (não só por questões de proteção, mas também para alertar os enfermeiros que já não é apenas soro ou glucose), devidamente rotulada (tendo especial cuidado para não tapar a escala das seringas, quando é o caso) e é novamente colocada no *transfer* para ser recolhido pelo Farmacêutico que está no exterior da câmara [12].

Neste estágio não preparei nenhum citotóxico injetável, mas tive oportunidade de preparar levofolinato dissódico 296 mg para ser coadjuvante no protocolo CETUXIMAB/FOLFIRI no tratamento da neoplasia do cólon metastizada, visto que é um agente desintoxicante para a terapêutica antineoplásica, nomeadamente para 5-fluorouracilo [14]. No entanto, colaborei na preparação da medicação citotóxica no decorrer do estágio do lado de fora das salas limpas, pelo que preparei a pré-medicação, individualizei a terapêutica em sacos por doente e coloquei-a nas malas herméticas destinadas para o transporte de medicação citotóxica injetável, encaminhando de seguida a mesma aos AO para que estes a levassem aos Serviços, cumprindo desta forma o circuito especial de distribuição que existe para este tipo de medicação.

Após a conclusão de todas as preparações para aquele dia, procede-se a nova limpeza da câmara e o Sistema Modular de Salas Limpas, assim como a câmara, devem permanecer em funcionamento cerca de 20 minutos antes de desligar [12].

Diariamente há vários tipos de registo que são feitos neste setor. Há o registo de todas as preparações efetuadas assepticamente na câmara, do tempo de preparação, do operador e do número de lote dos produtos, gerando informaticamente uma “Ficha de Preparação de citotóxicos” que é impressa e arquivada. Também se contabiliza o intervalo de tempo de entrega de medicação aos serviços, estando definido como objetivo de qualidade deste setor que 97% das entregas tenham um intervalo de tempo inferior às 2h.

Outro aspeto no qual colaborei foi na atualização do Perfil Farmacoterapêutico de todos os doentes que recebem medicação preparada nesta área que, como o sistema informático ainda não o permite, este ainda tem que ser feito em formato de papel.

É fundamental que o sistema informático tenha o *stock* real pelo que, periodicamente, fiz contagens dos medicamentos relativos a este setor (armazém 13 e alguns do armazém 10 central, câmara frigorífica 2 e sala 2 de IGV) para confrontar com o stock informático e de forma a diminuir o número de regularizações efetuadas neste sentido, o que constitui um indicador de qualidade deste setor.

Durante o estágio, colaborei na atualização das fichas de segurança de 35 medicamentos citotóxicos e de 31 produtos antissépticos e desinfetantes dos SF do CHCB. Para isso inicialmente fiz uma pesquisa *online* individualmente para cada produto farmacêutico destas duas classes e, quando não estava disponível, contactei os distribuidores via *email* a solicitar as fichas de segurança.

5.2 Preparações estéreis de nutrição parentérica (NP)

Visto que as bolsas de nutrição parentérica (NP) também são preparações estéreis, a sua reconstituição, mistura e aditivação, exige condições especiais semelhantes aos citotóxicos injetáveis. Estas são misturadas e aditivadas no outro Sistema Modular de Salas Limpas *Misterium* que existe na unidade de preparações estéreis e cuja câmara de fluxo laminar é horizontal.

De modo semelhante, ocorre um registo diário da temperatura ($21^{\circ}\text{C}\pm 2,5^{\circ}\text{C}$) e da pressão da pré-sala (1-2 mmH₂O) e da sala de preparação (3-4 mmH₂O) de forma a garantir condições de trabalho ideais. Também aqui existem indicadores de qualidade relacionados com o controlo microbiológico do ar (trimestral) e de produto preparado na câmara (mensal).

O circuito inicia-se com a prescrição médica de bolsa de NP e, aquando da validação da mesma, os Farmacêuticos afetos ao setor de Farmacotecnia ligam aos Serviços para confirmar se estes já não têm nenhuma bolsa no seu frigorífico, visto que quando tal acontece já não é necessário preparar para o doente em questão. Fui responsável por fazer este levantamento algumas vezes [11].

No CHCB são utilizadas 4 tipos de bolsas de NP *standard*, sendo que 3 são destinadas a administração por perfusão endovenosa por veia central e a outra por veia periférica. Estas bolsas são constituídas por compartimentos de macronutrientes (soluções de aminoácidos, glucose e lípidos, que estão separados por zonas seladas que se rompem aquando da sua preparação) e eletrólitos [11].

Após validação da prescrição, selecionam-se as bolsas de NP e os aditivos necessários para preparar e vão se buscar os mesmos ao armazém central. Faz-se o levantamento dos lotes dos produtos e emite-se uma Ficha de Preparação e um rótulo para cada reconstituição e aditivação, sublinhando a amarelo a “via de administração” (perfusão endovenosa por veia central ou periférica). A bolsa é colocada no *transfer* da sala limpa juntamente com os aditivos e restante material clínico necessário [11].

A preparação do manipulador na antecâmara é semelhante à que ocorre para citotóxicos, no entanto, como estas preparações não são perigosas para o manipulador, as luvas e a máscara são apenas cirúrgicas. A preparação propriamente dita das bolsas de NP são segundo as

instruções do laboratório fornecedor, tendo em atenção a ordem de adição, o tipo de aditivos e os limites máximos permitidos desses mesmos aditivos, para cada bolsa. Por exemplo, no caso da bolsa de 1250 ml de administração por veia central, rompe-se o compartimento da glucose de forma a que esta se misture com os aminoácidos, aditivam-se 10 mL de oligoelementos, rompe-se o compartimento dos lípidos, reconstitui-se as multivitaminas em 5 mL de água destilada e aditivam-se à bolsa, concluindo com a adição de 100 mL de alanina-glutamina (caso seja prescrito) e tendo sempre que homogeneizar após cada adição. No decorrer do estágio nesta área, como fiquei responsável por preparar praticamente todas as bolsas de NP prescritas, tive oportunidade de preparar cada uma delas mais do que uma vez [11].

Após a preparação, faz-se o controlo de qualidade das bolsas e analisa-se se está ou não conforme concluindo o preenchimento da Ficha de Preparação que é posteriormente arquivada consoante o número de preparação, o que permite ter um registo de todas as preparações de NP efetuadas. De seguida as bolsas são rotuladas, envolvidas em papel de alumínio fotoprotetor e colocadas na câmara frigorífica 1 num local destinado para o efeito para depois os AO as levarem para os serviços requisitantes.

5.3 Preparações não estéreis (manipulados)

O material de laboratório, quando chega à farmácia é devidamente esterilizado (validade de esterilização de 6 meses) e é arrumado de acordo com o seu uso futuro (interno, se material que vai conter se destina a ser ingerido, ou externo) em armários, assim como nas gavetas e na zona de lavagem.

Os Farmacêuticos têm que monitorizar as não conformidades na receção e validação das matérias-primas, sendo este um indicador de qualidade. Estas são depois levadas para o laboratório onde são organizadas por ordem alfabética mas com algumas exceções devido à existência de incompatibilidades entre algumas delas, que impossibilita que fiquem arrumadas próximas umas das outras.

A preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado, à semelhança das preparações estéreis, são antecedidas de uma prescrição médica, pedido de um SC, ou de uma requisição de outro setor dos SF [13].

Esta seção exige um planeamento maior da preparação dos manipulados visto que é necessário preparar previamente os manipulados que se destinam unicamente à preparação de medicamentos, como o xarope simples, o concentrado de parabenos, o gel de metilcelulose e o veículo para preparação de soluções e suspensões orais. De notar que a preparação de xarope simples é muito morosa, demorando cerca de 4h e que tem apenas 30

dias de validade, o que condiciona a validade dos manipulados que têm xarope simples na sua constituição.

De forma a agilizar este processo, os pedidos de preparação são dirigidos ao setor de farmacotecnia de forma calendarizável tendo origem no setor de ambulatório, com a periodicidade necessária, ou no setor de dose unitária, após validação da prescrição médica. Há dias pré-estabelecidos para a preparação consoante o serviço em causa, por exemplo, à segunda-feira a TDT prepara os manipulados para a Unidade de Cirurgia de Ambulatório e Obstetrícia, caso existam. No caso de pedidos urgentes, a preparação efetua-se tendo por base uma requisição informática efetuada pelo setor de ambulatório, de acordo com a prescrição médica, com a indicação da duração do tratamento e planificação da dispensa. Em relação a manipulados destinados a fins de diagnóstico e/ou laboratorial a preparar na sequência de um pedido de um serviço, o serviço clínico requisitante é que é responsável pela requisição através do módulo informático [13].

Antes de se preparar um manipulado, é necessário criar informaticamente um Guia de Manipulado (Ficha de Preparação) e o rótulo do mesmo. A preparação propriamente dita deve seguir as “Boas práticas” que constam do anexo à Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [2] pelo que deve ser em condições de assepsia e com base na ficha de preparação impressa. Após preparação é necessário proceder ao controlo de qualidade da mesma, onde se verifica se características como aspeto, cor, pH, etc, estão em conformidade com a informação disponível na Ficha de Preparação. Proceda-se à rotulagem e, como este é impresso a preto e branco, sublinham-se a cores dados importantes como o serviço, doente, dosagem, via de administração (quando aplicável) e validade. Cola-se também na embalagem final os pictogramas de segurança no caso do manipulado ser tóxico (ex: formol), com o respetivo grau de toxicidade (vermelho para elevada, amarelo para intermédia e verde para reduzida) e pictograma de fundo vermelho de “uso externo” quando for o caso [13].

Após a preparação é necessário dar saída do manipulado e registar a sua preparação num documento *Excel* que existe para o efeito. É também necessário registar os valores de pH das soluções para uso oral ou auricular que não estão definidos na literatura. Para permitir a posterior validação Farmacêutica, todas as matérias-primas utilizadas são guardadas junto do manipulado e respetiva ficha de preparação. O registo informático de qualquer não conformidade na preparação de manipulados constitui um objetivo de qualidade da área de preparação de formas Farmacêuticas não estéreis, sendo que a meta é que estas sejam menos que 1,5%.

Tive oportunidade de preparar duas soluções aquosas, uma de prednisolona 5 mg/ml (0,5% m/v) e outra de formol 10% de acordo com as Fichas de Preparação. Como o formol é uma substância tóxica, esta solução foi preparada na hotte do laboratório. Também assisti à preparação de xarope simples, veículo para preparação de soluções e suspensões orais e

pomada de nitroglicerina 0,25% (ampolas) e cinchocaína (0,25%), sendo que esta última é preparada no *Topitec*[®], um equipamento próprio para o efeito.

Desde janeiro de 2014, os SF do CHCB têm um projeto de investigação em parceria com a empresa *Labfit*, que consiste na recolha de amostras de manipulados preparados para posterior avaliação da qualidade microbiológica e os resultados obtidos até então têm sido muito bons.

5.4 Reembalagem

Os SF efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas), destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório, o que é essencial na medida em que permite que se possa administrar ao doente a dose prescrita pelo médico, assegurando uma identificação completa e fácil do medicamento, em recipiente pronto a administrar, sem necessidade de manipulações [15].

Estes medicamentos são reembalados num sistema automático de reembalagem (FDS), que permite uma preparação mais rápida da medicação individual diária em dose unitária. No entanto, os medicamentos fotossensíveis e fracionados são reembalados noutro equipamento, uma máquina de reembalagem semiautomática (MSAR) [15].

Para dar resposta aos pedidos dos serviços, a FDS tem que ser previamente carregada com os comprimidos/cápsulas a reembalar e é o próprio equipamento que dá a ordem quando uma das cassetes fica completamente vazia. Tive oportunidade de assistir a este processo de enchimento, assim como ao registo de discrepâncias de *stock*, cuja monitorização constitui um indicador de qualidade. Também assisti à reembalagem de fracionados de levodopa+carbidopa 50/12,5 mg na MSAR e posterior registo para permitir monitorizar não conformidades neste processo, que por seu turno também é um indicador de qualidade.

O processo de enchimento da FDS é validado diariamente por um Farmacêutico afeto a este setor, sendo que neste período fui eu, e verifica-se o Relatório Diário do Enchimento, emitido pelo próprio equipamento. Neste processo confirma-se o medicamento introduzido (substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, lote e validade), quantidade de unidades colocadas na cassette, validade atribuída ao medicamento reembalado e técnico responsável pela operação, sendo que se recortam informações cruciais da cartonagem que são ainda anexas a este Relatório de Enchimento como forma de comprovação irrefutável dos enchimentos efetuados. Após o registo e correção de todas as não conformidades, caso existam, procede-se ao arquivo em pastas próprias do relatório de enchimento da FDS [15].

Outro indicador de qualidade desta seção, diz respeito à monitorização das não conformidades relacionadas com a qualidade da embalagem das mangas de FDS, que é da responsabilidade do TDT envolvido na operação de embalagem e que também é registado em impresso próprio.

5.5 Purificação de água

Os SF do CHCB têm atualmente 2 equipamentos destiladores que purificam água, o *Elgaslat Micromeg*, que se encontra no laboratório de Farmacotecnia e é usado com mais frequência do que o *Elga Option 4*, que está na zona da Água [16]. Periodicamente, uma empresa externa faz um controlo microbiológico desta água purificada.

A água purificada por este meio é utilizada na preparação de manipulados que não sejam de uso interno e é lhe dada uma validade de 24h.

6 Farmacovigilância e Farmácia Clínica

O conceito de que o medicamento não é seguro em 100% das pessoas, em todas as circunstâncias, está bem patente no CHCB no qual os SF incentivam a notificação espontânea de reações adversas e de erros relacionados com a utilização de medicamentos. Isto porque todos os profissionais de saúde, incluindo os Farmacêuticos Hospitalares, têm obrigação de enviar informação sobre Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) ao Sistema Nacional de Farmacovigilância do INFARMED e fazer um registo adequado das mesmas, o que acontece no CHCB [2],[1] [17].

Quando há uma suspeita de RAM os dados necessários para a sua notificação são recolhidos e é preenchido um impresso próprio *online* no *site* do INFARMED, ficando uma cópia para a CFT que analisa as RAMs notificadas. No CHCB também é possível enviar diretamente para a CFT através do *link* da intranet [17].

O CHCB também faz uma farmacovigilância ativa para fármacos novos no mercado, com custo muito elevado ou ditos perigosos, nomeadamente rivaroxabano, erlotinib, capecitabina, fingolimab e dasatinib, que são monitorizados mensalmente como indicador de qualidade [4]. Outros fármacos monitorizados pelos SF são os eletrólitos (deslocação aos serviços para precaver possíveis RAMs), o paracetamol injetável (analisar possibilidade de transitar para forma oral) e os antibióticos prescritos há mais de x dias (analisar possível suspensão ou transição para oral).

As Farmacêuticas do setor de dose unitária deslocam-se semanalmente aos serviços clínicos para participarem na visita clínica organizada mas além disso também se deslocam proactivamente aos serviços que não têm esta visita clínica organizada quando tal se

justifica, como por exemplo no caso de antibióticos prescritos a determinado doente há mais de x dias. Estas visitas também são monitorizadas mensalmente como indicador de qualidade e tive oportunidade de participar em algumas [4].

O conceito de Farmácia Clínica transforma a FH de fabricante e dispensador de medicamentos, para uma intervenção farmacêutica baseada no doente e que posiciona o Farmacêutico em equipas multidisciplinares com o objetivo de melhorar a eficiência da terapêutica [2].

Este conceito é transversal a vários processos dos SF encontrando-se especialmente presente no setor de distribuição de dose individual por dose unitária aquando da validação da prescrição médica, na qual os Farmacêuticos fomentam a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHCB, controlam o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos e de outros medicamentos de uso restrito, integram visitas/reuniões clínicas, fornecem informação de medicamentos aos profissionais de saúde pela intranet, telefone ou pessoalmente [17]. As três Farmacêuticas do CHCB afetas a este setor estão distribuídas por Serviço Clínico, o que permite não só uma especialização na terapêutica prescrita mas também um reconhecimento pelos Serviços, o que é fundamental para agilizar o processo de esclarecimento de dúvidas aquando da validação Farmacêutica e a integração em equipas multidisciplinares.

Na Distribuição por ambulatório, a monitorização da utilização de medicamentos (ex. biotecnologia e antirretrovirais) e o fornecimento de informação a doentes de ambulatório sob a forma de folhetos informativos, também são atividades de farmácia clínica. Da mesma forma, o acompanhamento da nutrição artificial, a colaboração na elaboração de *guidelines* e protocolos no setor de farmacotecnia e a monitorização dos níveis séricos de fármacos na farmacocinética, integram o conceito de farmácia clínica [17].

Os SF possuem um sistema de registo de Intervenções Farmacêuticas que consiste numa base de dados em Access, elaborado conjuntamente com o departamento de informática, na qual se registam as intervenções efetuadas por todos os Farmacêuticos das diferentes áreas da farmácia hospitalar. Esta aplicação informática revela-se uma mais-valia na medida em que permite quantificar e classificar o trabalho desenvolvido pelos Farmacêuticos e permite a emissão de relatórios por tipo de intervenção, por Farmacêutico, por número de proposta aceites, por impacto económico, etc [18]. Estes dados permitem posteriormente demonstrar a redução drástica da morbilidade e mortalidade atribuída diretamente a medicamentos e o impacto económico que ocorre devido à proactiva intervenção farmacêutica [2]. Registei algumas intervenções farmacêuticas na base de dados em Access relacionadas com a circular informativa do INFARMED sobre a restrição de utilização da metoclopramida.

Outra atividade que se desenvolve no CHCB prende-se com a Reconciliação Terapêutica, que é definida como o processo de criação e manutenção de um “cartão de medicação” que contém uma lista atualizada de toda a medicação prescrita para o doente e que o deve acompanhar em todos os contactos com prestadores de cuidados de saúde. Os Farmacêuticos do CHCB colaboram com os médicos na manutenção deste cartão de medicação desde 2009 através de uma aplicação informática, fazendo reconciliação da medicação no momento da consulta e da alta.

7 Informação de medicamentos

Os SF do CHCB têm um Núcleo Local de Informação (NLI) que além de dar resposta a questões relacionadas com medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos Farmacêuticos realizadas tanto por profissionais de saúde como por doentes (informação passiva), também presta informação ativa, na forma de publicações, colaboração com as comissões hospitalares e formação e ensino [19]. Este NLI é fundamental no contexto hospitalar, dada a crescente complexidade e número de novos medicamentos e os Farmacêuticos Hospitalares estão familiarizados com o contexto ético e legal que rege a sua profissão [2].

Para proceder à informação passiva sobre medicamentos, o Farmacêutico tem que definir exatamente qual é a questão e os seus objetivos, assim como registar os dados do doente, se a pergunta for relativa a um doente específico. De seguida deve ir pesquisar informação recorrendo inicialmente a fontes terciárias (livros atualizados e arquivos do NLI) e a fontes secundárias quando necessário, integrando sempre a informação com espírito crítico e objetivo. A elaboração da resposta deve ser completa e clara, de preferência em formato escrito com apoio bibliográfico mas também pode ser verbal com envio posterior de documentação, se necessário. Esta informação tem que ser arquivada em formato digital num documento Access elaborado juntamente com o departamento de informática, especialmente para o efeito, e que permite, posteriormente, consultar as informações realizadas e obter dados para análise estatística [19].

Ao longo da minha prática, constatei que no setor de dose unitária é muito frequente os profissionais de saúde ligarem para os SF com inúmeras questões. A título de exemplo, uma enfermeira colocou uma questão sobre a possibilidade de diluir o bicarbonato de sódio em polielectrolítico. Após pesquisa bibliográfica sobre as compatibilidades do bicarbonato de sódio, concluímos que era compatível com inositol®, um polielectrolítico inglês, mas como o RCM do medicamento refere que soluções contendo cálcio ou magnésio podem precipitar, optou-se por utilizar apenas NaCl para diluir o bicarbonato de sódio.

Os SF do CHCB também fazem informação sobre medicamentos de forma ativa na medida em que existe uma base de dados para este propósito na intranet, na qual os Farmacêuticos imputam informações que consideram importantes, como por exemplo o ajuste de doses em

caso de insuficiência renal, informações sobre reconstituição e diluição de injetáveis, entre outras, e qualquer profissional de saúde que trabalhe no hospital pode consultar. Por outro lado também fazem folhetos informativos para os doentes em regime de ambulatório e elaboram publicações na forma de artigos e comunicações orais e uma *Newsletter* que circula no CHCB.

Os SF do CHCB fazem monitorização sérica de vancomicina e gentamicina, ambos medicamentos de margem terapêutica estreita, com o objetivo de individualizar a posologia/otimizar o tratamento farmacológico, permitindo assim obter eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos, nomeadamente a nefrotoxicidade, traduzindo-se assim num controlo terapêutico individualizado [2], [20], [21].

O médico, com o apoio do Farmacêutico, deve requisitar o doseamento sérico do fármaco ao laboratório de Patologia Clínica do CHCB. De seguida, o Farmacêutico interpreta o resultado analítico segundo critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos e, para isso, requer informação como, dados demográficos do doente (idade, peso, altura, sexo), história farmacoterapêutica (data de início, duração, via de administração, dose e frequência), dados laboratoriais (creatinina sérica) e concentrações séricas. Para elaborar uma proposta de regime posológico determina os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente através do programa informático *Abbottbase PK System*. Regista toda a informação no impresso de monitorização e envia para o serviço clínico, deixando uma cópia arquivada nos SF [20], [21]. No decorrer do estágio, tive oportunidade de acompanhar o seguimento dos níveis séricos de 2 doentes medicados com vancomicina e do ajuste posológico quando necessário.

8 Ensaios clínicos

No término do estágio foi-me explicado o circuito dos ensaios clínicos do CHCB e as funções que o Farmacêutico exerce no mesmo.

Fisicamente, o Setor de Ensaios Clínicos (SEC) tem lugar num gabinete individualizado da restante farmácia destinado ao atendimento dos participantes do ensaio e que é constituído por suporte informático, armários fechados, com acesso restrito e identificados como SEC 2 (que armazena a medicação devolvida pelos participantes do ensaio) e SEC 3 (que constitui o arquivo de toda a documentação necessária sobre os ensaios clínicos, assim como documentação geral do SEC, nomeadamente registos de medicação de temperatura, legislação, etc.), câmara frigorífica (SEC Frio) para armazenar a medicação que assim o exige. A medicação experimental propriamente dita é armazenada no armazém 10, num armário fechado e com acesso restrito, identificado como SEC 1 [22].

Inicialmente há uma reunião com o promotor na qual se tem o primeiro contacto com o ensaio e o protocolo, procedimentos e identificam-se os responsáveis pelo ensaio. Avalia-se a

documentação fornecida pelo promotor (brochura do investigador, parecer da Comissão de Ética para Investigação Clínica (CEIC), autorização do INFARMED e da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd), etc.) e geram-se documentos internos de controlo (resumo do ensaio clínico, diário do ensaio clínico, etc.) [22].

Dado início ao ensaio clínico, de forma geral, o farmacêutico é responsável por atividades como receção, conferência e armazenamento (com monitorização da temperatura recorrendo a equipamentos calibrados) da medicação de ensaio, assim como dos registos necessários; dispensa e preparação da medicação de acordo com a prescrição médica num formulário específico para cada protocolo em formato papel e conseqüente aconselhamento sobre a forma correta de utilização da terapêutica; contabilização da devolução da medicação pelo participante ao SEC; devolução da medicação ao promotor do ensaio e arquivar toda a documentação durante 15 anos [22].

Atualmente os SF do CHCB colaboram em 4 ensaios clínicos diferentes, sendo que 3 são na área de cardiologia e 1 na área da diabetes.

9 Conclusão

O estágio em Farmácia Hospitalar representa não só uma possibilidade para consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso mas também para ter contacto com uma equipa de trabalho multidisciplinar e com terapêuticas mais específicas e por vezes ainda muito recentes, o que constitui um desafio e um incentivo à constante atualização e investigação.

Os Farmacêuticos Hospitalares constituem uma mais-valia em todo o circuito do medicamento providenciado pelas instituições hospitalares, enquanto especialistas e gestores da terapêutica. A dimensão especial que o medicamento adquire atualmente no contexto médico faz emergir a necessidade deste profissional integrar em equipas pluridisciplinares de saúde. Nesta linha, o Farmacêutico demonstra constantemente o seu valor na execução da missão que lhe é conferida certificando-se que o doente certo recebe o medicamento certo, à hora certa e que este é administrado de forma certa.

Considero que o facto de ter tido oportunidade de estagiar num serviço exigente que se rege por objetivos e indicadores de qualidade, que luta diariamente por uma melhoria contínua e que valoriza tanto a nossa classe, tornou-me mais alerta para a necessidade de garantir a qualidade em tudo o que fazemos no quotidiano. Além disso, fez com que eu ficasse, enquanto jovem Farmacêutica, ainda mais orgulhosa do papel crucial que os Farmacêuticos desempenham dentro de um hospital, papel esse que merece ainda mais reconhecimento.

10 Referências bibliográficas

- [1] *Manual da Farmácia Hospitalar*, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde, Março 2005.
- [2] Serviços Farmacêuticos do CHCB, Procedimento Interno - Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos (CHCB.PI.FARM.29), Edição 1, Revisão 1, 2013.
- [3] Serviços Farmacêuticos do CHCB, Objectivos e Indicadores de Qualidade nos Serviços Farmacêuticos do CHCB 2014.
- [4] I. Freire, R. Palmeira de Oliveira, S. Morgado, M. Guardado, R. Moras, R. Duarte, O. Fonseca, R. Augusto, V. Nascimento, C. Granado, E. Bogas, F. Pinto, and M. Lages, *Procedimento Interno - Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos (CHCB.PI.FARM.08)*, Edição: 3. Covilhã, 2013.
- [5] Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
- [6] S. Rolo, M. Morgado, F. Campos, O. Fonseca, Prescrição Médica Electrónica no Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.
- [7] I. Eusébio, R. Moras, O. Fonseca, Procedimento interno - Dispensa de medicamentos em ambulatório (CHCB.PI.FARM.04), Edição 4, Revisão 1, 2013.
- [8] I. Eusébio, R. Moras, O. Fonseca, Procedimento interno - Circuito de medicamentos hemoderivados (CHCB.PI.FARM.05), Edição 1, Revisão 2, 2013.
- [9] I. Eusébio, R. Moras, C. Marques, O. Fonseca, Procedimento interno - Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos (Código: CHCB.PI.FARM.26), Edição 2, Revisão 0, 2011.
- [10] M. Morgado, M. Guardado, R. Duarte, M. Lages, E. Bogas, O. Fonseca, *Procedimento interno - Processo de farmacotecnia (CHCB.PI.FARM.25)*, Edição 1, Revisão 1, 2013.
- [11] M. Morgado e R. Duarte, Procedimento operativo - Normas para a preparação e Controlo de Qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e Nutrição Parentérica (CHCB.PO.FARM.05), Edição 6, Revisão 1, 2012.
- [12] M. Morgado e R. Duarte, Procedimento operativo - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos (CHCB.PO.FARM.02), Edição 6, Revisão 1, 2013.
- [13] M. Morgado, M. Guardado, M. Lages, E. Bogas,, Procedimento operativo - Normas para a preparação e controlo de qualidade de formulas farmacêuticas não estéreis (CHCB.PO.FARM.12), Edição 5, Revisão 1, 2012.
- [14] Infarmed, Resumo das Características do Medicamento - Levofolic, 2008.
- [15] M. Morgado, R. Duarte, M. Lages, E. Bogas, Procedimento operativo - Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos (CHCB.PO.FARM.01), Edição 5, Revisão 1, 2012.
- [16] M. Morgado, R. Duarte, M. Lages, E. Bogas, “Procedimento operativo - Preparação de Água Purificada nos Serviços Farmacêuticos (CHCB.PO.FARM.13)”, Edição 5, Revisão 0, 2011.
- [17] J. Ribeiro, I. Freire, S. Morgado, O. Fonseca, “Procedimento interno - Farmacovigilância e farmácia clínica (CHCB.PI.FARM.31),” Edição 2, Revisão 1, 2013.
- [18] S. Morgado, O. Fonseca “Procedimento operativo - Intervenções Farmacêuticas (CHCB.PO.FARM.23),” Edição 1, Revisão 1, 2013.
- [19] M. Morgado, R. Palmeira Oliveira, O. Fonseca, “Procedimento interno - Processo de informação de medicamentos (CHCB.PI.FARM.06),” Edição 1, Revisão 2, 2013.
- [20] I. Freire, O. Fonseca, “Procedimento interno Farmacocinética Clínica (CHCB.PI.FARM.30),” Edição 1, Revisão 1, 2013
- [21] I. Freire, O. Fonseca, “Procedimento operativo - Sector de Farmacocinética clínica (CHCB.PO.FARM.09),” Edição 1, Revisão 2, 2013.
- [22] I. Eusébio, J. Ribeiro, R. Palmeira de Oliveira, R. Duarte, S. Morgado, O. Fonseca, “Procedimento interno - Processo de Ensaio Clínicos (CHCB.PI.FARM.33),” Edição 2, Revisão 0, 2013.

Capítulo III - Estágio em Farmácia Comunitária

1 Introdução

A realização de um estágio curricular é crucial para a formação académica, pois é através deste que os conhecimentos teóricos apreendidos são postos em prática e consolidados.

A maioria dos Farmacêuticos (61%) trabalha nas Farmácias Comunitárias, também chamadas de Oficina, e é nestas empresas que têm funções mais próximas da sociedade portuguesa, funções essas que se traduzem numa afirmação crescente e que ultrapassa o seu papel enquanto especialista do medicamento.

O relatório apresentado espelha o estágio curricular que foi realizado na Farmácia Vitória Fundanense, Fundão, no período de 31 de março a 20 de junho de 2014.

2 Organização da Farmácia Vitória Fundanense

2.1 Recursos Humanos

A Farmácia Vitória Fundanense (FVF), fundada em 1900 (a mais antiga da cidade do Fundão), pertence às Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e conta com uma equipa de colaboradores que trabalha com grande profissionalismo, ética, espírito de equipa e solidariedade, sempre em prol do utente, cujo espírito se tornou contagiante para mim.

A equipa é constituída por 12 profissionais: Dra. Isabel Maia (Diretora Técnica), Dra. Alcina Leal (Farmacêutica adjunta/substituta), Dra. Catarina Elias (Farmacêutica substituta), Sr. António Gomes (Técnico de Farmácia), Sr. Henrique Liberal (Técnico de Farmácia), Sr. José Afonso (Técnico de Farmácia), Patrícia Martins (Técnica Auxiliar), Sr. Bartolomeu Cerdeira (Responsável Financeiro) e Sra. Natália Gonçalves (Empregada de Limpeza).

De acordo com o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina (DL n.º 307/2007, de 31 de agosto) as Farmácias devem ter, pelo menos, um Diretor Técnico e outro Farmacêutico, sendo que os Farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores. No entanto, estes podem ser coadjuvados com Técnicos de Farmácia ou por outro colaborador devidamente habilitado [1].

A direção técnica da Farmácia é assegurada, em permanência e exclusividade, pelo Farmacêutico Diretor Técnico, mas este pode ser coadjuvado por Farmacêuticos ou pessoal devidamente habilitado, sobre a sua direção e responsabilidade, podendo ser substituído nas

suas ausências e impedimentos por Farmacêuticos designados pela proprietária da Farmácia e registados junto do INFARMED, I.P. [1].

2.2 Instalações e Equipamento

De forma geral, as Farmácias devem dispor de instalações adequadas que permitam não só a segurança, conservação e preparação dos medicamentos, mas também a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes. De acordo com a deliberação n.º 2473/2007, de 28 de novembro, as Farmácias devem ter uma área útil total mínima de 95 m², e devem dispor, obrigatoriamente e separadamente de sala de atendimento ao público (≥50 m²), armazém (≥25 m²), laboratório (≥8 m²), instalações sanitárias (≥5 m²) e gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação dos serviços de saúde (≥7 m²). Podem ainda dispor de gabinete da direção técnica, zona de recolhimento ou quarto, área técnica de informática e economato, sendo que estas áreas devem acrescer aos 95 m² mínimos [1][2].

Dado que a FVF foi construída antes da deliberação supracitada, é compreensível que não cumpra as áreas mínimas de cada divisão, no entanto apresenta todas as áreas obrigatórias repartidas por dois andares.

O exterior da Farmácia está de acordo com as normas das Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) na medida em que garante a acessibilidade à Farmácia de todos os potenciais utentes (incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência) visto que não tem obstáculos à entrada e as suas portas salvaguardam o seu interior. Além disso, o seu aspeto exterior é característico, profissional, facilmente visível e identificável por um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA”, com símbolo “cruz verde” constantemente iluminado e uma placa com a identificação da direção técnica da farmácia [3].

O rés-do-chão é constituído pela sala de atendimento ao público, casa de banho adaptada para pessoas com deficiência, dois gabinetes de atendimento personalizado, um espaço de repouso e uma zona de armazenamento restrita ao público.

A sala de atendimento ao público está de acordo com as normas das BPF, sendo constituída por seis balcões de atendimento que permitem um ambiente profissional visando a comunicação eficaz com os utentes [3].

É nesta sala que estão expostos alguns produtos e medicamentos de venda livre, também denominados *Over-The-Counter* (OTC). Atrás do balcão, à vista dos utentes, mas fora do seu alcance, os produtos de higiene oral, puericultura, Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e suplementos vitamínicos estão arrumados de forma organizada e apelativa. Por outro lado, as pílulas, tiras de teste de glicémia e lancetas, testes de gravidez, ligaduras, e outros MNSRM, estão organizados em

gavetas atrás dos balcões, fora da vista e do alcance dos utentes. Em contrapartida, produtos de cosmética e dermocosmética, fitoterapia, podologia, sapatos ortopédicos e produtos de cuidado capilar, distribuem-se por prateleiras pela sala de atendimento. Em frente aos balcões, há o cuidado de expor produtos em promoção e/ou produtos sazonais. Esta sala possui também uma balança para determinação do peso e altura e um dispensador de água, disponíveis gratuitamente para uso dos utentes.

Os gabinetes de atendimento personalizado garantem as condições de privacidade necessárias, sendo que o gabinete menor é destinado à determinação de parâmetros bioquímicos e o gabinete maior destina-se à prestação de cuidados Farmacêuticos que necessitem de especial atenção por parte do profissional e a consultas de podologia, serviço que existe nesta Farmácia de quinze em quinze dias e é prestado por uma especialista desta área.

A área de armazenamento garante as condições de iluminação, humidade ($\leq 60\%$) temperatura ($< 25^{\circ}\text{C}$ para produtos em geral e frigorífico que assegura temperaturas entre os $2-8^{\circ}\text{C}$ requeridas pelos produtos termolábeis), e segurança específicas dos medicamentos e de outros produtos Farmacêuticos. Tal como exigido pelas BPF e pela Farmacopeia Portuguesa (FP), existe um controlo destas condições de temperatura e humidade através de três termohigrómetros espalhados pela Farmácia [3].

A secção de armazenamento do rés-do-chão pode ser subdividida em quatro subáreas: módulos de gavetas deslizantes de madeira, módulos de gavetas deslizantes de metal, prateleiras e frigorífico.

Os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), de marca e genéricos de pequeno tamanho, estão armazenados de acordo com forma farmacêutica, ordem alfabética do nome e dosagem, segundo o método *First Expired, First Out* (FEFO) que permite um melhor controlo das validades. Os comprimidos e cápsulas estão armazenados em módulos de gavetas deslizantes de madeira, sendo que as ampolas, soluções orais e produtos de higiene íntima também se encontram nesses módulos mas em gavetas de maiores dimensões. Por seu turno, os supositórios, formulações injetáveis, pomadas/cremes, colírios e saquetas de granulados, estão armazenados em gavetas deslizantes de metal.

Os produtos de uso externo e de higiene capilar estão ordenados em prateleiras em frente aos módulos de gavetas deslizantes. Os suplementos vitamínicos e os produtos usados para as vias respiratórias (inalatórios), assim como as gotas orais e auriculares, estão nas prateleiras do outro lado da sala, estando estas separadas fisicamente.

Os medicamentos e/ou produtos cujas dimensões são maiores, ou existem em maior quantidade, são armazenados nos armazéns auxiliares no primeiro andar.

Além dos dois armazéns auxiliares, o primeiro andar é constituído pela zona de receção de encomendas, laboratório, gabinete de direção técnica, instalação sanitária para os colaboradores, zona de cacifos e área técnica.

A zona de receção de encomendas possui dois computadores, equipados com o programa Sifarma 2000 (Sistema Informático da *Glintt*), com *modem*, fax, leitor ótico e impressora.

O laboratório encontra-se devidamente equipado com todo o material obrigatório exigido nas Farmácias. É o local onde são realizados todo o tipo de manipulados e pesagens de matérias-primas, seguindo sempre os procedimentos legais das boas práticas de fabrico. Nesta área, que é constituída por uma bancada branca, um exaustor, uma zona de lavagem de material e armários para armazenamento de matérias-primas e de todo o material, todas as superfícies são lisas e de fácil desinfeção, tal como exigido nas BPF [3].

No gabinete de direção técnica, que é simultaneamente arquivo e biblioteca da Farmácia, são realizadas todas as tarefas de gestão e organização da Farmácia, sendo neste local que se encontram devidamente guardados os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

O arquivo e biblioteca da FVF, composto por livros, publicações, revistas e folhetos distribuídos pelos laboratórios, está organizado por ordem cronológica e é atualizado de forma contínua. Este facto é crucial na medida em que permite ter acesso a fontes de informação sobre medicamentos que são obrigatórias, como o Prontuário Terapêutico (PT), Resumo das Características dos Medicamentos (RCM), *Martindale*, *The Extra Pharmacopeia*, *British National Formulary* e *Epocrates online*. Além disso, também tem outros livros como Simpósio Terapêutico (ST), Índice Terapêutico (IT), Farmacopeia Portuguesa (FP), Formulário Galénico Português (FGP), Manual dos medicamentos não prescritos, entre outros [3].

Relativamente ao equipamento, a FVF tem disponível e adaptado aos produtos de saúde, todos os equipamentos específicos que necessita para exercer as suas funções: balança digital e manual, material de vidro e outro material de laboratório; balança para determinação da composição corporal; tensiómetro manual; equipamento para a realização de testes bioquímicos e fisiológicos (*accutrend plus*®, *freestyle precision*®); termohigrómetros (permitem a monitorização da temperatura e humidade na Farmácia) e frigoríficos, que permitem o armazenamento de medicamentos a temperatura adequada e controlada [3]. Além disso, também tem equipamento geral necessário como computadores com Sifarma 2000 e internet, sistemas de leitura ótica, caixas registadoras, impressoras, cofre, *fax*, *modem* e telefones.

Nos dias de hoje, o sistema informático é crucial para o bom funcionamento da Farmácia na medida em que além de permitir executar tarefas de gestão, também serve como um excelente auxiliar e facilitador no ato da dispensa e cedência de medicamentos.

3 Aprovisionamento e armazenamento

A correta gestão de todos os medicamentos e produtos existentes na Farmácia é fundamental para o bom funcionamento e organização desta. Considero fundamental que os Farmacêuticos tenham contacto com esta área de aprovisionamento e armazenamento, na medida em que são duas fases cruciais no circuito do medicamento e da “boa saúde” da empresa Farmácia.

Assim sendo, após conhecer os colaboradores da Farmácia e ter o primeiro contacto com a forma como esta está organizada, fiquei com a Técnica Auxiliar e aprendi a fazer a receção de encomendas, arrumar os produtos após receção, assim como colaborar na gestão dos prazos de validade.

3.1 Elaboração de encomendas

A FVF trabalha diariamente com 3 armazenistas (Udifar; Plural - Cooperativa Farmacêutica, C.R.L e *Alliance Healthcare*) mas por vezes recorre diretamente aos laboratórios e tem outros fornecedores para casos mais específicos. A escolha entre fornecedores baseia-se em critérios como a proximidade, qualidade dos serviços prestados (várias entregas diárias, menor número de erros, facilidade no contacto para resolução de problemas), e oferta de melhores condições de negociação (datas limite de pagamento mais propícias, eventuais descontos ou bónus para grupos de farmácias, visto que a FVF está inserida num grupo de compras).

As encomendas aos armazenistas podem ser feitas de diversas formas: diária, instantânea por via *online* (através da ficha do produto ou *site* disponibilizado pelo fornecedor), ou via telefone. Por outro lado, também se podem fazer encomendas diretamente aos delegados de determinado laboratório que se deslocam à Farmácia. Além disso, quando se verifica a rutura de *stock* de algum produto e indisponibilidade por parte do fornecedor, pode ser necessário adquirir na Farmácia mais próxima para dispensar ao utente que precisa do produto no imediato.

A encomenda diária é feita com recurso ao Sifarma 2000, que gera uma proposta de encomenda de acordo com os níveis de *stock*, definidos em função da rotatividade. Esta proposta pode ser alterada antes de ser enviada para o fornecedor de acordo com as necessidades da Farmácia, sendo possível acrescentar ou retirar produtos. A proposta da encomenda, gerada pela aplicação informática, é analisada pelo Técnico de Farmácia, que a envia, *via modem*, ao fornecedor escolhido. Este tipo de encomenda é feito duas vezes por dia a cada um dos três armazenistas da FVF.

Na minha prática ao balcão fiz inúmeras encomendas instantâneas e desloquei-me algumas vezes a Farmácias mais próximas para adquirir produtos no imediato, assim como tive oportunidade de analisar uma encomenda diária.

3.2 Receção de encomendas

As encomendas chegam à Farmácia várias vezes por dia, de acordo com o pré-estabelecido com os fornecedores. Uma correta receção de encomendas é fundamental para assegurar uma gestão correta dos *stocks* da Farmácia. Inicialmente é necessário confirmar se a encomenda é acompanhada pela respetiva fatura ou guia de remessa (original e duplicado).

Para dar entrada da encomenda no Sifarma 2000, no módulo “receção de encomendas”, faz-se o cruzamento do registo informático com o número da fatura da encomenda que se pretende rececionar, introduzindo-se de seguida o número de identificação do documento e o respetivo valor económico da encomenda. Inicia-se a leitura ótica dos produtos, dando prioridade aos medicamentos e produtos termolábeis.

Durante a receção propriamente dita, é necessário fazer uma conferência qualitativa (fornecedor, estado de conservação, prazo de validade) e quantitativa (número de embalagens, preço faturado e preço de venda ao público) dos produtos, confrontando com o faturado [3]. Quando o Preço de Venda ao Público (PVP) não corresponde ao último marcado pela aplicação informática, é necessário atualizá-lo, no entanto, se houver outros produtos em *stock* esta alteração não pode ter lugar. Em vez disso, envolve-se o medicamento com um papel que alerta para alteração do PVP necessária no momento da dispensa do mesmo ao utente.

Após a receção da encomenda, o valor monetário obtido no sistema informático deverá corresponder ao debitado na fatura, assim como o número de unidade rececionadas, para que se possa finalizar a operação. Para concluir, os produtos em falta são transferidos para outro fornecedor, previamente estabelecido, e caso existam produtos por marcar são impressos os códigos de barras dos mesmos. No final as faturas ou guias de remessa são assinadas por quem fez a receção da encomenda, organizadas e arquivadas.

No final da receção de uma encomenda que contenha Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) e/ou benzodiazepinas aparece ainda um número que é automaticamente gravado pela aplicação informática e que permite rastrear posteriormente, de forma mais fácil, quando é que estes medicamentos são comprados pela Farmácia.

O Sifarma 2000 envia automaticamente uma lista de medicamentos em falta para o INFARMED, I.P, visto que hoje em dia esta lista é maior do que o desejado, o que torna necessário tentar perceber a sua causa para conseguir resolver o problema.

No caso da encomenda ter sido feita ou por telefone, ou diretamente ao fornecedor, ou de forma instantânea é necessário criar previamente propostas de encomendas manuais (no menu “Gestão de Encomendas - Manual” do SIFARMA) em que se insere o fornecedor, código

do produto e o número de unidades recebidas. A proposta é mandada para o sistema interno por *modem* (“em papel”) e não enviada para o fornecedor, de maneira a que possa ser rececionada da mesma forma que uma encomenda diária.

Como os preços dos medicamentos estão em constante alteração, torna-se crucial perceber como é que se estes se calculam. O Estatuto do Medicamento, constante no DL n.º 176/2006 de 30 de Agosto, afirma que “o regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados é fixado por decreto-lei”, pelo que estes possuem um Preço Impresso na Cartonagem (PIC). No entanto, os produtos que não possuem PIC e que estão sujeitos a Imposto de Valor Acrescentado (IVA) de 6% ou 23% devem ser marcados na Farmácia de acordo com um fator de margem de lucro da mesma consoante o IVA e o tipo de produto [4][5][6].

A receção de encomendas foi uma função que iniciei desde o primeiro dia e que fiz frequentemente durante as primeiras duas semanas, ficando responsável por rececionar praticamente todas as encomendas. Inicialmente fiz com supervisão da auxiliar técnica mas ao fim da primeira semana tinha autonomia suficiente. No entanto, pude sempre contar com o apoio da auxiliar técnica que se mostrou sempre disponível para tirar qualquer dúvida à medida que fosse surgindo, aspeto que foi transversal durante todo o estágio.

3.3 Reclamações e devoluções

Em determinadas situações (troca de produto, produto danificado, preço não correspondente ao debitado ou não disponível no mercado, prazo de validade expirado ou a expirar, produto mandado recolher pelo INFARMED, I.P., etc.) é necessário gerar uma nota de devolução, havendo um prazo estipulado de 3 dias após entrega do produto que se pretende devolver.

Para isso cria-se uma guia de devolução, através da aplicação informática, que especifica o fornecedor, a validade do produto, o motivo da devolução e respetivas observações. De seguida, o Sifarma 2000 pede automaticamente uma autorização à Autoridade Tributária (AT) para o transporte do produto. Para concluir, a aplicação informática gera a nota de devolução que é impressa em triplicado, carimbadas, assinadas e datadas. Duas das notas de devolução são enviadas, ou entregues ao fornecedor, e a outra fica arquivada na Farmácia.

3.4 Armazenamento

Após a receção dos medicamentos, é necessário garantir a sua eficaz conservação e armazenamento. Assim sendo, comecei desde o primeiro dia a arrumar medicamentos e produtos Farmacêuticos à medida que estes eram rececionados. Isto permitiu que me familiarizasse desde logo com a organização da Farmácia, anteriormente mencionada, o que depois facilitou muito o atendimento ao balcão. Dada a diversidade de produtos que existem

na farmácia, inicialmente confesso que me senti um pouco perdida, mas o apoio de todos os colaboradores da Farmácia foi crucial para que rapidamente me familiarizasse e conseguisse ser autónoma.

3.5 Gestão dos prazos de validade

A correta gestão dos prazos de validade é fundamental para uma organização adequada dos produtos da Farmácia, garantindo a segurança dos utentes e evitando perdas económicas para a Farmácia. O controlo dos prazos de validade não se restringe apenas ao momento de receção da encomenda sendo que também é feito aquando da dispensa dos produtos (o Sifarma 2000 gera um alerta que avisa que o medicamento está perto de expirar a validade) e de forma mensal.

No início de cada mês é emitida uma listagem pelo Sifarma 2000 de todos os medicamentos a expirar nos próximos 2 meses e os produtos de cosmética e dermocosmética a expirar nos 3 meses seguintes, sendo que esta lista é conferida e atualizada. Quando algum produto tem o prazo de validade a expirar é excluído da venda e enviado para o armazém, no caso dos medicamentos, ou é enviado para o fornecedor com a respetiva nota de devolução, quando se trata de produtos de cosmética e dermocosmética. No caso do prazo de validade ainda não estar a expirar, procede-se à sua atualização no sistema informático. No decorrer do estágio colaborei na conferência desta lista na primeira semana de estágio (março) e na primeira semana de maio.

4 Interação Utente - Farmacêutico - Medicamento

O Farmacêutico é um técnico superior de saúde dotado de conhecimentos científicos com formação continuada e sujeito a normas deontológicas e legislativas.

Na FC, este profissional desempenha um papel fulcral nos cuidados de saúde primários na medida em que tem a responsabilidade de prestar aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos, monitorização dos doentes e outras atividades no âmbito dos Cuidados Farmacêuticos. No entanto, o Código Deontológico dita que “a primeira e principal responsabilidade do Farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, sendo que este deve pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” (artigo 1º). Assim sendo, “nas relações com os utentes o Farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes” (artigo 36º) [3][7].

Ao prestar aconselhamento sobre medicamentos e/ou outros produtos de saúde o Farmacêutico funciona como um elo de ligação entre o utente e estes medicamentos que não são de todo inócuos e que podem contribuir para a morbi-mortalidade quando não são usados da forma adequada [3].

O aconselhamento deve ser seguido de uma monitorização do tratamento e de vigilância para prevenir ou notificar eventuais reações adversas ou interações farmacológicas que podem surgir, tal como explicado mais adiante.

Visto que os medicamentos são substâncias químicas, estes também não são inócuos para o ambiente pelo que não devem ser deitados fora no lixo comum, sendo da responsabilidade das Farmácias sensibilizar os utentes para que levem os medicamentos de volta à Farmácia e encaminhem os mesmos para o VALORMED.

4.1 Farmacovigilância

A “atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção de riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”, denomina-se Farmacovigilância, de acordo com as BPF [3].

Sendo que o INFARMED, I.P. é a entidade responsável pela introdução dos medicamentos de uso humano no mercado, e do seu devido acompanhamento em colaboração com outros estados membros da União Europeia, o Estatuto do Medicamento institui-o com a tarefa de recolher toda a informação relativa a suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), assim como avaliar cientificamente as mesmas e decidir quais as medidas de segurança adequadas a instaurar de forma a minimizar os riscos associados ao uso de medicamentos.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992, é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., que o coordena, e por quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, e Sul. Cada URF promove ações de formação junto dos notificadores e avalia as notificações de RAMs ocorridas nas respetivas áreas geográficas com o intuito de monitorizar a segurança dos medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com RAMs e implementando medidas de segurança sempre que necessário.

Atualmente qualquer pessoa pode notificar um evento adverso a um medicamento ao INFARMED, I.P. até mesmo *online* através da Portal RAM do SNF. No entanto, os profissionais de saúde têm a obrigação de notificar todas as suspeitas de RAMs graves, mesmo as já descritas; RA não descritas, mesmo que não sejam graves e todas as suspeitas de aumento da

frequência de RAMs (graves e não graves) procedendo ao preenchimento do formulário de Notificação para Profissionais de Saúde e enviando o mesmo para o INFARMED, I.P.

No decorrer do estágio, uma utente questionou-me sobre a possibilidade da interação entre *Rivotril*[®], um antiepilético e anticonvulsivo, que lhe foi prescrito por um Dentista para o Síndrome de Ardência Bucal, e *Lorsedal*[®], um ansiolítico prescrito pelo seu Psiquiatra, pois tinha tomado no ano passado os dois concomitantemente durante apenas 10 dias mas sentiu uma “dor muito grande no cérebro” que persistiu durante 1 mês após o início da toma concomitante. A utente tinha sido já alertada para esta possibilidade, no entanto continuava com a dúvida e apesar da interação já ter ocorrido há cerca de um ano, notifiquei na mesma para o INFARMED, I.P (Anexo 8). O Núcleo de Farmacovigilância solicitou mais informações posteriormente e conclui que o nível de causalidade desta interação era não classificável, na medida em que o historial de enxaqueca da utente é uma variável de confundimento.

4.2 VALORMED

A VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, LDA, criada em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e fora de validade. Com os lemas “receita para tratar o ambiente” e “os medicamentos fora de uso também têm remédio”, a VALORMED procura centrar a atenção e informar a população em geral sobre o percurso que é dado aos resíduos Farmacêuticos desde o momento da sua entrega na Farmácia até ao destino final, incineração com aproveitamento energético. Além disso, a VALORMED também reutiliza alguns materiais, nomeadamente frascos que consegue esterilizar.

É da responsabilidade do Farmacêutico incentivar os utentes a trazer medicamentos fora de prazo e/ou fora de uso para a Farmácia, explicando aos mesmos a mais-valia da VALORMED. De seguida, as embalagens dos medicamentos são recolhidas em caixas de cartão específicas para o efeito e, quando estas estão cheias, são fechadas e pesadas. Para finalizar é preenchido o boletim que acompanha a caixa com o peso, número de código da ANF e o nome da Farmácia. As caixas são recolhidas pelos armazenistas e é arquivada uma cópia da ficha do contentor, devidamente rubricada pelo operador e pelo transportador. De referir que a FVF recebeu um prémio por ter sido a Farmácia da zona que mais contribuiu nesta iniciativa.

No estágio tive oportunidade de ser oradora numa palestra sobre a VALORMED, conjuntamente com os Farmacêuticos da FVF, destinada a quatro turmas de crianças de 1º e 2º ano da Escola Primária Santa Teresinha. Esta palestra foi muito dinâmica e interativa e abordou não só a VALORMED, mas também a problemática da Reciclagem, Redução e Reutilização no geral. No final os alunos foram incentivados a fazer um desenho sobre o que tinham aprendido e os seus desenhos foram expostos na montra da Farmácia a partir da semana que seguiu o dia Mundial da Criança.

Uma das temáticas, que também foi discutida nesta apresentação às crianças, diz respeito à recolha de radiografias pela Assistência Médica Internacional (AMI) e, apesar de não haver nenhuma campanha ativa durante o período de estágio, fiz e incentivei a recolha destes materiais junto dos utentes da farmácia.

5 Dispensa de medicamentos

O atendimento ao público é uma função primária na FC, sendo por isso de extrema importância o ato da cedência de medicamentos. Este é um ato profissional, complexo e de grande responsabilidade no qual o Farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de indicação Farmacêutica, aconselhando e informando o doente de forma a direcioná-lo para o uso racional, seguro e correto dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o Farmacêutico avalia a medicação dispensada com o objetivo de identificar e resolver Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRMs), protegendo o doente de possíveis Resultados Negativos associados à Medicação (RNM) [3].

Dada a importância do atendimento ao balcão, fui desde logo incentivada a tomar contacto com as funcionalidades da aplicação informática e com os cinco tipos de atendimento distintos que este permite fazer no módulo “Atendimento” (“s/ participação”, “c/ participação”, “suspensas”, “serviços” e “devoluções”). No terceiro dia de estágio tive possibilidade de juntar os diferentes tipos de atendimento numa só venda através de simulações que fiz com a orientadora de estágio. Ainda na primeira semana, fiz o primeiro atendimento ao balcão com a supervisão e apoio da Dra. Alcina Leal. Tive oportunidade de assistir a atendimentos feitos pelas Farmacêuticas, sendo sempre incentivada a experimentar com acompanhamento e supervisão. No final da segunda semana comecei a atender sozinha, podendo contar com o apoio de qualquer colaborador da Farmácia e gradualmente fui ficando mais independente e autónoma. Além deste apoio da equipa da FVF, considero que também tive oportunidade de aprender com os meus erros, o que é, indiscutivelmente, a forma mais eficaz de aprender.

Os MSRM são definidos pelo Estatuto do Medicamento como medicamentos que “possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar e destinem-se a ser administrados por via parentérica” [4]. Assim sendo, para poder dispensar este tipo de medicamentos, os utentes têm que se deslocar à Farmácia com uma receita médica, o que acontece na maioria dos atendimentos que se faz ao balcão.

Por outro lado, todos os outros medicamentos que não se enquadram na definição de MSRM são considerados MNSRM [4]. Porém, estes medicamentos também podem ser prescritos pelo médico, se bem que são mais frequentemente cedidos por Indicação Farmacêutica, como discutido adiante.

5.1 Prescrição Médica

Aquando da apresentação da receita, o Farmacêutico deve ser minucioso na sua avaliação e interpretação, quer esta seja manual ou informática, e deve prestar o devido aconselhamento ao utente de forma a identificar e prevenir possíveis PRMs, o que permite garantir o uso adequado e racional dos medicamentos.

5.1.1 Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

A prescrição de medicamentos (incluindo medicamentos manipulados e MEPs) e de outros produtos (nomeadamente para o autocontrolo da diabetes *mellitus*, produtos dietéticos, fraldas, sacos de ostomia ou outros) tem de ser feita no modelo de receita médica aprovado pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro, na sua redação atual [8][9].

A prescrição deve ser efetuada de forma eletrónica com o intuito de aumentar a segurança na prescrição e dispensa, facilitar a comunicação entre profissionais de saúde e agilizar processos. No entanto esta também pode ser manual desde que tenha assinalado no canto superior direita da receita a exceção legal (falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas/mês) e que venha com as vinhetas do médico prescritos e do local de prescrição, se aplicável [8][9].

Assim sendo, quando a receita chega à Farmácia, o Farmacêutico tem que atentar a aspetos como os enunciados de seguida para poder validar/autenticar a mesma [3][8][9][10]:

- a) Verificar a autenticidade da prescrição, número da receita, médico prescriptor e o local da prescrição;
- b) Identificar a data da prescrição, verificando a validade da receita visto que uma receita normal tem um prazo de 30 dias, a contar da data de emissão inclusive, e as receitas renováveis (1.ª via, 2.ª via e 3.ª via) têm um prazo de validade de seis meses a partir da data de emissão. Estas últimas receitas apenas podem conter medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração (que constem da tabela 2 da Deliberação nº 173/CD/2011, de 27 de outubro) e produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus*;
- c) Identificar o doente e a entidade financeira responsável. Esta entidade é a responsável pelo pagamento ou comparticipação dos medicamentos e deve constar a

sigla SNS (Serviço Nacional de Saúde), excetuando situações previstas em diplomas legais específicos, das quais se destacam:

- a. Utente usufrutuário de um subsistema de saúde (ex. SAVIDA, etc.);
 - b. Utente com doença profissional;
 - c. Utente não residente (Migrante);
 - d. Utente com seguradora;
- d) Identificar o medicamento de acordo com o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Este código é constituído pela Denominação Comum Internacional (DCI) da substância medicamentosa, Dosagem (Dos), Forma Farmacêutica (FF) e número de unidades. Quando o medicamento de marca não tem similares, ou o similar não é participado, e não é apresentada nenhuma justificação técnica do médico, a prescrição pode ser feita por marca comercial;
- e) Identificar a Dimensão da embalagem (Dim), sendo que em cada receita apenas podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita, podendo ser prescritas duas embalagens por medicamento. Acresce ainda que, caso os medicamentos prescritos se apresentem sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento;
- f) Identificar a posologia e duração do tratamento;
- g) Identificar referência ao regime de participação de medicamentos, se aplicável:
- a. Utentes pensionistas abrangidos pelo Regime Especial (RE) de participação - letra “R” nas receitas eletrónicas e vinheta verde nas receitas manuais;
 - b. Utentes abrangidos por outro RE de participação - identificados por menção ao respetivo despacho legal e com letra “O”;
- h) Verificar a existência de justificações técnicas pelo prescriptor e agir de acordo com as mesmas:
- a) “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º” - Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I.P.;

- b) “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º” - Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I.P., I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º” - Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias;
- i) Verificar existência de diplomas que estabelecem regime especial de comparticipação de medicamentos para determinadas patologias ou grupos de doentes (exemplo: Psoríase, Alzheimer, etc);
- j) Identificar assinatura do médico prescritor.

5.1.2 Interpretação da receita

Após validar e autenticar a receita médica, o Farmacêutico deve averiguar para quem são os medicamentos, confirmando com o utente o objetivo da terapêutica e a sua adequação ao mesmo para conseguir fazer uma avaliação farmacoterapêutica correta. Só desta forma é que se conseguem identificar possíveis PRMs e contactar com o prescritor para esclarecer alguma dúvida que possa surgir [9].

5.1.3 Obtenção e cedência do medicamento

No ato da dispensa, o Farmacêutico tem que informar o utente da existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito comparticipados e qual o mais barato, sendo que a Farmácia é obrigada a ter em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogêneo de entre os cinco medicamentos com PVP mais baixo. Quando não existem genéricos, o Farmacêutico tem que informar o utente sobre o medicamento comercializado mais barato, similar ao prescrito, dando assim informação ao utente sobre o direito de opção que este pode exercer na escolha do medicamento, sempre que não existe nenhuma justificação técnica em contrário [9].

Muitos utentes ainda não se habituaram à prescrição por DCI e não querem mudar de medicamento. Nestas situações, se o utente for cliente da Farmácia, é possível consultar as vendas no Sifarma 2000 e confirmar a medicação que levou das últimas vezes. Outra forma possível é solicitar ao utente que traga uma parte identificativa da embalagem do medicamento de forma que lhe seja cedido o mesmo. No entanto, há já alguns utentes que questionam qual a diferença entre os medicamentos de marca e os genéricos e, após uma breve explicação, acabam por optar pelo genérico de preço mais barato ou confiam em nós o poder de decisão.

Após ter os medicamentos selecionados, o Farmacêutico vai buscá-los à zona de armazenamento e confere dosagem, número de embalagens, o estado da embalagem e prazo de validade dos mesmos [3].

Aliado à cedência de medicamentos, o Farmacêutico tem o dever legal e deontológico de fornecer informação ao utente de forma a garantir a sua correta utilização (artigo 12º, alínea b.) [7]. Desta forma o Farmacêutico deve ceder toda a informação necessária para garantir um uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos (indicação terapêutica, esquema posológico, duração do tratamento, cuidados a ter com o armazenamento da substância, precauções com a administração e possíveis interações) [3].

Para assegurar que o utente entendeu em pleno toda informação oral dispensada pelo médico e reforçada pelo farmacêutico para poder beneficiar ao máximo do tratamento, é necessário completar esta informação com informação escrita nas embalagens dos medicamentos, devendo posteriormente fazer uma revisão do processo de uso da medicação com o utente, incentivando o mesmo a dizer como deve fazer a sua toma [3].

5.1.4 Processamento da receita

O processamento da receita é feito através do SIFARMA 2000 no menu “Atendimento”, selecionando de seguida uma venda “Com Participação”. Proceda-se à leitura ótica dos códigos de barras dos medicamentos e verifica-se novamente o CNPEM, PVP e se foi aplicada alguma justificação técnica pelo médico prescriptor, processando a mesma quando aplicável.

É aplicado o regime de participação indicado na receita, através do menu “Planos”, indicando o organismo correspondente à entidade financiadora, sendo que a Tabela 1 do Anexo 9 refere os organismos mais utilizados no decorrer do estágio.

Para determinadas patologias, como por exemplo o Alzheimer e a Psoríase, existem diplomas/despachos que permitem uma maior participação. Após selecionar o organismo de participação, se os medicamentos prescritos tiverem indicação para as patologias supracitadas, o sistema informático gera automaticamente uma janela que permite escolher os despachos (tabela 2 do Anexo 9), que são inseridos se o médico as tiver referido na receita.

Finaliza-se o atendimento com a impressão do documento de faturação no verso da receita e da fatura, em nome do utente. Caso haja complementaridade entre os subsistemas, como no caso da SAVIDA, é necessário uma fotocópia da receita original, de forma a imprimir ambos os organismos. O utente confirma que lhe foram cedidos os medicamentos constantes da receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização, assinando a mesma. Para finalizar, a receita é rubricada, datada e carimbada pelo Farmacêutico.

Em relação aos produtos e medicamentos não comparticipados, o processo é similar mas, como não se introduz o plano de comparticipação, não é necessária impressão no verso da receita.

A aplicação Sifarma 2000 ainda permite realizar Vendas a Crédito para clientes que possuam “Ficha Cliente”, ficando o valor da medicação em dívida.

Outra funcionalidade que o sistema informático apresenta diz respeito às Vendas Suspensas que têm lugar quando as receitas têm que aguardar na farmácia por algum motivo, por exemplo quando a Farmácia não tem o medicamento prescrito e este foi encomendado para chegar em breve. Nestas situações a “Venda Suspensa” fica registada na “Ficha do Cliente” e a receita é arquivada num Dossier específico identificado como “Receitas Pendentes”.

5.1.5 Regimes de comparticipação

O DL n.º 48-A/2010, de 13 de maio, aprova o regime geral das comparticipações do Estado português no preço dos medicamentos e atualmente já sofreu quatro alterações, sendo que o DL n.º 106-A/2010, de 1 de outubro é crucial e a versão mais recente diz respeito ao DL n.º 19/2014, de 5 de fevereiro. Estas alterações têm ocorrido no intuito de tentar proporcionar um dinamismo de procedimentos que permita, em cada momento, aferir a mais-valia dos medicamentos que justifique a sua comparticipação sustentada de racionalidade e evidência científica, tentando assim promover o acesso dos cidadãos a medicamentos e o alcance de relevantes poupanças públicas e privadas, simultaneamente [11][12].

A comparticipação do Estado português varia de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda com o consumo acrescido para doentes que sofram determinadas patologias, havendo um compromisso entre o valor terapêutico acrescentado e o valor económico do medicamento [12].

Assim sendo, o Regime Geral (RG) de comparticipação do Estado é fixado de acordo com quatro escalões (A, B, C e D) dos quais fazem parte determinados grupos e subgrupos farmacoterapêuticos definidos na Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro: escalão A com 90 % do PVP (ex. hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas, medicamentos usados em afeções oculares e medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; escalão B com 69 % do PVP (ex. medicamentos anti-infecciosos, e medicamentos usados no aparelho cardiovascular); escalão C com 37 % do PVP (ex. aparelho geniturinário e locomotor); escalão D com 15 % do PVP (novos medicamentos, medicamentos com comparticipação ajustada ou medicamentos que fiquem abrangidos por um regime de comparticipação transitório, após parecer fundamentado) [9][12][13].

Este regime é feito automaticamente pelo Sifarma 2000, no entanto, também existe um Regime Especial (RE) de comparticipação ao qual o Farmacêutico tem que estar atento no processamento da prescrição médica. No RE são inseridos os beneficiários, que constituem a maioria dos utentes que se desloca à Farmácia (pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato ou 14 vezes o valor do indexante dos apoios sociais em vigor) e patologias ou grupos especiais de utentes (tabela 2 do Anexo 9). No primeiro caso, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%) e nos escalões B, C e D é acrescida de 15%, podendo chegar aos 95% para o conjunto dos escalões, para os medicamentos cujos PVP sejam menor ou igual ao 5º preço mais baixo do grupo homogêneo em que se inserem. A comparticipação do Estado no segundo caso, é definida por despacho do membro do Governo responsável pela área da Saúde, sendo que esta pode ser restringida a determinadas indicações terapêuticas fixadas no diploma em questão [9][12].

Além destes dois regimes de comparticipação, o Estado também comparticipa: 30% do PVP de medicamentos manipulados (preparados officinais incluídos na FP ou no FGP e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis); 85% do PVP dos produtos destinados ao autocontrolo da Diabetes mellitus e 100% do PVP das tiras-teste, das agulhas, seringas e lancetas [9][12].

Para além da comparticipação do Estado, existem ainda outros subsistemas de saúde e entidades financiadoras, tal como discutido anteriormente.

5.1.6 Medicamentos sujeitos a legislação especial

Além de MSRM, também podem vir prescritos na receita médica outros produtos/medicamentos que estão sujeitos a legislação especial e que devem ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos/produtos. Estes medicamentos são: MEPs, medicamentos manipulados, produtos dietéticos com carácter terapêutico, produtos destinados ao autocontrolo da Diabetes *mellitus* e outros produtos [8][9].

Os medicamentos manipulados comparticipados são os constantes no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. A lista dos produtos dietéticos com carácter terapêutico comparticipados está disponível em <http://www.dgs.pt/pagina.aspx?back=1&mid=5005&codigono=651266676670AAAAAAAAAAAA>, sendo da competência da Direção Geral de Saúde (DGS). Os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus comparticipados constam da listagem fornecida pelo INFARMED [8][9].

Devido à maior complexidade dos MEP, estes serão discutidos de seguida.

5.1.6.1 Medicamentos contendo Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs)

Os MEPs são substâncias que atuam principalmente no sistema nervoso central e que alteram temporariamente o comportamento, a consciência, a percepção da realidade e o humor. A ética relativa ao uso deste tipo de medicação é muito controversa devido ao potencial para o seu abuso e dependência, desta forma estes medicamentos respondem a determinados parâmetros para que possa existir um controlo mais rigoroso, como se pode constatar no DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro [14].

Os medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (compreendidas nas tabelas I e II anexas ao DL n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) têm que ser prescritos isoladamente [9].

Aquando da dispensa deste tipo de medicamentos, o Farmacêutico tem que recolher dados especiais que o sistema informático solicita automaticamente: nome e morada do doente; nome do médico prescritor; número da receita médica; nome, morada, idade, número e data de validade do bilhete de identidade/cartão de cidadão do adquirente. De seguida é emitido um talão com os dados solicitados (documento de psicotrópicos) e é feita uma fotocópia da receita original à qual se anexa o referido talão [9].

A cópia destas receitas tem de ser arquivada na Farmácia durante três anos, sendo as mesmas ordenadas por data da dispensa. Por seu turno, a receita original é utilizada para efeitos de participação [9].

No final de cada mês os fornecedores enviam à Farmácia um resumo dos MEPs que foram por ela requisitados durante esse período e este documento é comparado com a lista de entradas (compras) de MEPs, que é gerada automaticamente pelo Sifarma 2000. Em simultâneo, também se imprime a lista de saídas (vendas) deste tipo de medicamentos da Farmácia e junta-se às cópias das receitas com os respetivos documentos de psicotrópicos anexados. Em abril tive oportunidade de comparar estes documentos para confirmar a inexistência de não conformidades.

Como este tipo de medicamentos está sujeito a um maior controlo, a Farmácia tem que enviar obrigatoriamente documentação ao INFARMED, I.P. relativa ao circuito destes medicamentos, tal como se vê na Tabela 14 [9].

Tabela 16: Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED, I.P.

	Lista de entradas	Lista de saídas	Mapa de Balanço	Cópias das receitas manuais
TABELAS I,II-B, II-C	Trimestralmente ¹	Mensalmente ²	Anualmente ³	Mensalmente ⁴
TABELAS III E IV (inclui benzodiazepinas)	Anualmente ³	Não se aplica	Anualmente ³	Não se aplica

1. Até 15 dias após o termo de cada trimestre, 2. Até ao dia 8 do segundo mês depois da dispensa, 3. Até dia 31 de janeiro do ano depois da dispensa, 4. Até ao dia 8 do mês a depois da dispensa

5.2 Automedicação e Indicação Farmacêutica

A automedicação consiste na “instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente” [3]. Esta é cada vez mais frequente no nosso quotidiano devido a diversos fatores, entre os quais o aumento do acesso a MNSRM devido à liberalização da sua venda fora do circuito das Farmácias e o aumento de divulgação destes produtos por parte dos *media*, o que contribuiu para o conceito de inocuidade destes medicamentos.

Posto isto, cabe aos Farmacêuticos desmistificar este conceito, informando o utente sobre os riscos da automedicação e orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, de forma a transformar esta automedicação potencialmente perigosa em automedicação responsável, ou seja, que esta se realize sob uma indicação Farmacêutica adequada e segundo o uso racional do medicamento [3]. Há que ter também em consideração que só algumas situações é que são passíveis de automedicação sendo que estas estão listadas no Anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho [15].

No caso de automedicação, o Farmacêutico deve fazer uma breve entrevista ao utente, com o intuito de recolher a informação necessária para decidir se este deve ser reencaminhado ao médico ou se tem uma patologia menor que necessita de aconselhamento Farmacêutico e dispensa de um MNSRM, sendo que a dispensa de medicamentos só é feita mesmo em caso de necessidade e com o alerta que deve ser feito durante um curto período de tempo, devendo ir ao médico em caso de persistência de sintomas. Neste contexto, o Farmacêutico tem que avaliar as necessidades do utente, devendo questionar o mesmo sobre os seus sintomas, a sua duração, se já foram tratados com alguma medicação, se tem alguma patologia concomitante e quais os medicamentos que faz para a mesma [3].

Por outro lado, a Indicação Farmacêutica surge quando o Farmacêutico tem uma ação profissional proactiva e se responsabiliza pela seleção de um MNSRM e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o intuito de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado transtorno ou sintoma menor que se caracteriza como não grave, auto-limitante, de curta duração e sem relação com outras manifestações clínicas de problemas de saúde concomitantes do doente [3].

Também neste contexto é crucial fazer uma entrevista ao doente, com o intuito de obter toda a informação relevante para perceber o que motivou o doente a deslocar-se à Farmácia, podendo de seguida proceder à intervenção Farmacêutica. Esta intervenção pode consistir na indicação de um MNSRM, na oferta de outros serviços de Cuidados Farmacêuticos (seguimento farmacoterapêutico ou educação para a saúde) ou o Farmacêutico pode referenciar o doente ao médico, ou a outro profissional de saúde [3].

Aquando da seleção do MNSRM, é necessário ter em conta a seleção do princípio ativo, Dos, FF, frequência de administração e duração do tratamento, enquadrando sempre no contexto fisiopatológico do doente em questão (patologias concomitantes, medicamentos que o doente esteja a tomar e alergias medicamentosas). Outro aspeto crucial e que merece especial atenção são as populações especiais como a heterogénea população pediátrica, grávidas e idosos, que pelas suas particularidades, são considerados grupos de risco na medida em que têm maior suscetibilidade para a ocorrência de problemas resultantes da medicação. Para que tudo isso seja possível é necessário uma formação atualizada nesta área, podendo recorrer a Normas de Orientação Farmacêuticas (NOF), protocolos de indicação, e outras fontes de informação disponíveis no arquivo e biblioteca das Farmácias [3].

A indicação Farmacêutica e a automedicação foram, sem dúvida, o maior desafio para mim durante o estágio e tirei dúvidas inúmeras vezes sobre qual seria a melhor intervenção a fazer com os colaboradores da Farmácia, que mostraram sempre imensa disponibilidade, especialmente a minha orientadora de estágio que incutiu desde sempre um espírito de sede por mais conhecimento. Inicialmente, as dúvidas eram tiradas no momento em que surgiram, mas com o passar do tempo fui ficando mais autónoma e recorria a literatura, sendo que no final de cada dia apenas discutíamos sempre no sentido de crítica construtiva. Tentei ser proactiva nos momentos mais tranquilos e sem utentes da Farmácia, na medida em que, juntamente com o meu colega de estágio, Victor Almeida, ou sozinha, procurei mais informação sobre indicação Farmacêutica, nomeadamente no livro “Medicamentos não prescritos” da Doutora Maria Augusta Soares, mas também no PT, RCM, folhetos dos laboratórios, e outras fontes de informação disponíveis na FVF.

6 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Outro grande desafio no decorrer do estágio prendeu-se com os inúmeros produtos que existem na Farmácia que fazem jus ao ditado popular, visto que na Farmácia há um pouco de tudo. Estes outros produtos de saúde constituem uma oportunidade de negócio para as farmácias, dada a sua procura exponencial por parte dos utentes.

6.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com DL n.º 113/2010, 21 de Outubro, define-se produto cosmético como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [16].

A heterogeneidade desta gama de produtos (produtos para a pele, fotoprotetores, produtos capilares, podológicos, higiene íntima, etc.) aliada à sua elevada procura e ao facto destes poderem ser, ou não, prescritos pelo médico, culminam na necessidade de constante atualização do Farmacêutico que tem que ter conhecimento sobre os tipos de pele e as patologias mais prevalentes neste campo para conseguir distinguir um problema meramente estético de um problema que necessite de intervenção médica.

Estes produtos ocupam a maior parte da zona de atendimento de qualquer farmácia, tendo em conta a sazonalidade e as promoções que possam existir, no entanto, estes estão armazenados por categorias consoante a sua marca e indicação. Na FVF estão disponíveis algumas marcas como Roc®, Uriage®, La-Roche Posay®, Avène®, Vichy®, Galenic®, A-Derma®, Phytos® e Klórane®.

Esta área foi outro dos grandes desafios para mim no decorrer do estágio e para a qual considero que não estava academicamente preparada, porém, o apoio constante das Farmacêuticas da farmácia e a leitura dos folhetos informativos de cada marca levou a que me fosse familiarizando mais com os produtos existentes no mercado e com as respetivas indicações. Além disso tive oportunidade de fazer um Curso de Aconselhamento Uriage® com a duração de 8h e no qual considero que adquirir conceitos teóricos fundamentais. Apesar de, no período de estágio não ter tido oportunidade de prestar aconselhamento mais específico nesta área nem de aplicar os conhecimentos adquiridos no curso, visto que este teve lugar na última semana de estágio, considero que aprendi imenso e fiquei com vontade de investir mais nesta área no meu futuro profissional.

6.2 Produtos para alimentação especial e dietética

O DL n.º 74/2010, de 21 de Junho, considera que géneros alimentícios destinados a alimentação especial são “géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”. Por seu turno, produto dietético é definido no decreto nº315/70 de 8 de Julho como “produto de natureza alimentar que, possuindo valor nutritivo

exclusivo ou predominante, se distingue dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e para as modificações de ordem física, química ou biológica ou de outras resultantes do seu processo de fabrico e se destina a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer as necessidades nutritivas das pessoas, em que o processo normal de assimilação ou o metabolismo estejam perturbados” [17][18].

A constituição destes produtos alimentares tem por base o fim a que se destinam: corresponder às necessidades fisiológicas particulares de indivíduos em boas condições de saúde (ex. alimentação de mulheres grávidas, lactantes, lactentes ou pessoas idosas), pessoas submetidas a esforços físicos não habituais (ex. desportistas) ou indivíduos que se encontram em condições metabólicas anormais e que necessitam de alimentação enriquecida ou empobrecida de determinado nutriente (ex. estudantes) [17].

Os produtos mais solicitados são os produtos dietéticos destinados à alimentação infantil. O leite materno é o alimento ideal para os lactentes mas, caso este não esteja disponível, os leites diversos (sem lactose, hipoalergénicos, anti-regurgitação, anti-cólicas, anti-obstipantes, anti-diarreicos, etc) podem ser um bom complemento consoante o caso. Na fase de transição para a alimentação sólida, as farinhas (lácteas e não lácteas) e os boiões de alimentos variados também podem ser uma opção. Na FVF existem diversas marcas à disposição como a NAN®, S-26®, Novalac®, Nutribén®, Nutricia®, Nidina®, Enfalac® e Aptamil®.

6.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Um regime alimentar adequado é suficiente para fornecer ao organismo humano todos os nutrientes e vitaminas que este necessita, no entanto, devido a fatores diversos, este regime alimentar raramente é adequado, o que constitui uma preocupação crescente no seio da população, que cada vez procura mais as farmácias em busca de um suplemento alimentar. Por seu turno, a falta de informação disponível sobre a fitoterapia, aliada a que “tudo o que é natural é bom” também tem contribuído para o aumento da sua procura nas farmácias.

O Estatuto do Medicamento designa produto fitoterapêutico, ou medicamento à base de plantas, como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas; uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” [4] .

Os produtos fitoterapêuticos mais procurados na FVF destinam-se a problemas gastrointestinais associados a obstipação (Arkocápsulas®, e Bekunis®), e produtos à base de isoflavonas de soja (Estrofito®), úteis nos sintomas associadas à menopausa. Porém existem outros disponíveis como Bioarga®, Tisana®, Biolys®, Moreno®, Herbis® e Fitos®.

Suplementos alimentares são definidos pelo DL n.º 136/2003, de 28 de junho, como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” [19].

Para suplementar o regime alimentar existem produtos como Centrum®, Movitum®, Cerebrum®, Memofante®, Magnésio-B®, Magnésio-Ok®, mais procurados por estudantes ou idosos e produtos como Depuralina® e BioActivo® que são procurados essencialmente por indivíduos que ambicionam emagrecer.

6.4 Produtos e Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)

Medicamento veterinário é, de acordo com o DL n.º 314/2009 de 28 de outubro, “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doença 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].

A zona do Fundão pode ser caracterizada como um meio rural pelo que há muitos utentes que necessitam de medicamentos e de produtos veterinários para os animais que criam, nomeadamente vacinas e desparasitantes internos e externos. Além disso cada vez há uma procura maior de pílulas anticoncepcionais, produtos de higiene e suplementos alimentares para os animais domésticos.

O aconselhamento de Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) é semelhante ao realizado em humanos, na medida em que é necessário identificar o problema para saber se pode ser resolvido por produtos passíveis de dispensa ou se é necessário reencaminhar para um médico veterinário. No caso de poder dispensar o produto há que ter sempre em conta o tipo de animal em questão assim como o seu peso corporal e a idade.

Na FVF os produtos passíveis de serem dispensados são pílulas (Pilusfot® e Megecat®), desparasitantes externos (Advantix®, Frontline® e Scalibor®) desparasitantes internos (Tenil®, Drontal®, Vitaminthe®, Zipuran® e Strongid®), no entanto as vacinas para cães e coelhos também são muito requisitadas.

Dado que na faculdade não tive qualquer preparação para esta área, visto que não escolhi a cadeira opcional que o permitia, o apoio dos colaboradores da farmácia foi fundamental para

mim e a possibilidade de assistir a uma formação de 2h da Frontline® na farmácia sobre Saúde Animal foi uma oportunidade muito útil para mim.

6.5 Dispositivos médicos

O DL n.º 145/2009, de 17 de Junho, estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e considera como dispositivo médico “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação (incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico) cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção”. Estes dispositivos são integrados em classes (I - baixo risco; IIa e IIb - médio risco e III-alto risco), tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico [21].

Durante o estágio estive em contacto com uma grande diversidade de dispositivos médicos de diversas marcas e incluídos em três classes de risco, nomeadamente ligaduras, pensos, algodão, fraldas, meias de compressão, termómetro e seringas sem agulha da classe I; luvas de exame, seringas com agulha e compressas da classe IIa e preservativos e desinfetantes de dentaduras, considerados na classe IIb.

6.6 Medicamentos homeopáticos

A medicação homeopática constitui uma forma de terapia alternativa, antagónica aos medicamentos alopáticos, na medida em que os medicamentos homeopáticos contêm compostos em doses extremamente diluídas cujo mecanismo de ação é similar ao mecanismo patológico.

Estes medicamentos são definidos no Estatuto do Medicamento como “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios” [4].

A FVF tem um *stock* reduzido deste tipo de medicamentos, visto que ainda não existe procura deste tipo de medicamentos, no entanto estes podem ser usados por indicação Farmacêutica,

como é o caso do *Stodal*[®] para o tratamento sintomático da tosse em doentes hipertensos, com perturbações respiratórias ou em mulheres grávidas.

7 Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia

Para além de todas as atividades inerentes à prática Farmacêutica, as Farmácias promovem diversas ações na área da saúde pública enquanto espaço de saúde, tendo como objetivo o bem-estar do utente. O Farmacêutico tem um papel preponderante e indispensável na melhoria dos cuidados de saúde do utente, através da prestação de serviços que possam influenciar positivamente a qualidade de vida deste.

Na FVF os utentes têm acesso a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (altura, peso, índice de massa corporal, pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos, teste de gravidez, e ácido úrico) e a administração de injetáveis e de vacinas fora do plano nacional de vacinação. Estes serviços Farmacêuticos são realizados num dos gabinete de atendimento personalizado devidamente equipado para o efeito e precavendo todas as condições de privacidade necessárias e estão divulgados, juntamente com o respetivo preço, de forma bem visível na sala de atendimento, tal como exigido nas BPF [3].

Além destes serviços Farmacêuticos, os utentes da FVF, têm acesso a consultas de podologia realizadas por uma especialista que se desloca à Farmácia às quartas-feiras de 15 em 15 dias, fomentando desta forma o aumento do contacto com outros profissionais de saúde e incentivando novos utentes a deslocar-se à Farmácia.

No decorrer do estágio tive oportunidade de determinar a Pressão Arterial (PA), Glicémia Capilar, Colesterol Total e Triglicéridos, como explicado adiante. Relativamente aos testes rápidos de gravidez, como as utentes preferiram fazer fora da Farmácia, apenas os dispensei e expliquei que o teste deve ser realizado preferencialmente com a primeira urina da manhã (que é mais concentrada em HCG), precavendo que, se o resultado fosse positivo, apenas devia tomar paracetamol reforçando a necessidade de se deslocar ao médico e/ou à Farmácia antes de tomar outro medicamento.

7.1 Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos

A determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos permite a medição de indicadores para avaliação do estado de saúde do doente contribuindo também para monitorizar a efetividade e seguridade da medicação que o mesmo está a fazer [3].

Para que tal seja possível os aparelhos utilizados na determinação devem estar devidamente validados e calibrados e devem estar estabelecidos protocolos para a execução da

determinação, permitindo assim a validação da qualidade dos métodos e instrumentos usados para o rastreio [3].

7.1.1 Pressão Arterial (PA)

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença crónica determinada por elevados níveis de pressão sanguínea nas artérias que constitui um dos principais fatores de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares como acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, aneurisma e doença arterial periférica. O Farmacêutico, enquanto profissional de saúde, deve alertar o doente sobre os riscos desta patologia, na medida em que a falta da informação pode conduzir à falta de *compliance*, o que se traduz frequentemente em falha da eficácia do tratamento.

Tendo isto em mente, a FVF faz a medição gratuita da PA através da utilização de um esfigmomanómetro, ou tensiómetro, que possui uma braçadeira insuflável, com recurso a um estetoscópio para auscultar os batimentos cardíacos.

Antes de fazer a medição, é desejável que o utente repouse cinco a dez minutos e não tenha ingerido café ou fumado nos trinta minutos antecedentes à medição. Enquanto o utente repousa é possível fazer uma pequena abordagem inquirindo-o sobre o motivo da realização da medição, se sofre de HTA, e no caso de resposta afirmativa, saber se costuma ter os valores controlados e se segue a terapêutica. Esta conversa inicial ajuda o utente a sentir-se mais confortável, mas durante a medição o utente deve evitar falar ou mover-se.

Associado à medição, é necessário incentivar o utente hipertenso a uma prática regular de exercício físico, controlo do peso, manter uma dieta saudável (com restrição de sódio, consumo moderado de álcool) e recomendar a cessação tabágica. Se necessário aconselhar o utente a consultar o médico.

Os valores de referência (mmHg) segundo a *Guideline* Europeia para o controlo da hipertensão arterial são os seguintes [22]:

Tabela 17: Valores de referência (mmHg) para a Pressão Arterial

	Ótimo	Normal	Normal Alto	HTA			
				grau I	grau II	grau III	sistólica Isolada
Pressão Sistólica	<120	120-129	130-139	140-159	160-179	≥ 180	≥140
Pressão Diastólica	<80	80-84	85-89	90-99	100-109	≥ 110	<90

7.1.2 Glicémia capilar

O teste rápido é realizado num aparelho próprio para o efeito, Freestyle Precision®, através de uma amostra de sangue capilar, obtida por picada no dedo com lancetas. Dado que os níveis de glicose no sangue (glicémia) variam se é pré ou pós-prandial, é necessário questionar sempre o utente para saber se está ou não em jejum.

Num utente com Diabetes diagnosticada, o Farmacêutico deve relembrar os cuidados a ter de modo a controlar a doença relacionados com: o estilo de vida (exercício, alimentação saudável, etc.), auto monitorização da glicémia, adesão à terapêutica e visitas regulares ao médico.

Os valores de referência da glicémia (mg/dl) pré e duas horas pós prandial estão sistematizados de seguida, de acordo com a DGS 2007:

Tabela 18: Valores de Referência para a Glicémia (mg/dl)

	Normal	Elevado
Pré-prandial	70 - 109	> 126
Pós-prandial	<140	> 140

No estágio tive oportunidade de contactar com uma utente do Canadá, cujo aparelho estava em mmol/l o que estava a criar confusão no Centro de Saúde pelo que lhe expliquei o fator de conversão ($\text{mg/dl} = 18 \times \text{mmol/l}$) e fiz-lhe uma tabela de equivalência para que traga sempre consigo.

7.1.3 Colesterol total

O colesterol é produzido maioritariamente de forma endógena e apenas uma pequena fração é que é adquirida da dieta pelas gorduras animais (principalmente ovos, carne de vaca e galinha). Assim sendo, pequenas mudanças dos hábitos alimentares podem ser suficientes para tratar pequenos aumentos de colesterol, que se denominam por hipercolesterolemia e que constituem uma frequente causa de problemas a nível cardiovascular, nomeadamente aterosclerose. Alimentação equilibrada, exercício físico regular, uso correto da medicação e cessação tabágica, são conselhos úteis que se devem prestar aos doentes com esta patologia.

O colesterol total diz respeito à soma do colesterol HDL, LDL, VLDL e IDL e pode ser medido com recurso a uma amostra de sangue capilar e com um aparelho próprio, *Accutrend plus*®, que demora 3 minutos e que não precisa de ser feito em jejum, na medida em que a colesterolemia não é influenciada pela alimentação.

Atualmente os valores de referência desejáveis para o colesterol são <190 mg/dl.

7.1.4 Triglicéridos

Os triglicéridos são gorduras/lípidos que circulam no sangue, provenientes dos alimentos que ingerimos mas também por produção endógena no fígado. Valores elevados traduzem-se por hiperlipidémia, cujas causas podem ser genéticas, alimentares (dieta rica em gordura animal e hidratos de carbono), vida sedentária, tabagismo e *stress* e constitui um dos principais fatores de risco de doenças cardiovasculares.

A determinação é em tudo semelhante à do colesterol total e o aconselhamento a estes doentes baseia-se numa alimentação saudável (com maior quantidade de carnes brancas e peixe, grandes quantidades de legumes e fruta, evitando bebidas alcoólicas e hidratos de carbono), controlo do peso, atividade física diária e evitar fumar.

Atualmente os valores de referência desejáveis para os triglicéridos são <150 mg/dl.

8 Preparação de Medicamentos

Antes da Revolução Industrial e do avanço da indústria, as farmácias eram fundamentalmente locais de preparação de medicamentos, no entanto, apesar de ainda existirem lacunas terapêuticas nos produtos comercializados pela indústria, esta realidade é praticamente remanescente nas Farmácias Portuguesas.

A FVF não é exceção visto que os médicos quase não prescrevem medicamentos manipulados, pelo que a preparação de medicamentos é cada vez mais rara. Assim, apesar de não ter aplicado conhecimentos de galénica farmacêutica na prática, tive contacto com a legislação e os aspetos técnicos referentes à receção e armazenamento de matérias-primas, prescrição, preparação, controlo de qualidade, rotulagem e dispensa de manipulados magistrais e officinais através de consulta em bibliografia adequada (legislação, FP e FGP).

A preparação de medicamentos exige legislação própria para que sejam cumpridos todos os requisitos das boas práticas de manipulação e para garantir que esta é feita com a maior segurança e qualidade. A tabela do Anexo 10 sintetiza a legislação mais importante neste contexto.

Um medicamento manipulado é definido pela portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, como qualquer fórmula magistral (se preparado segundo receita médica) ou preparado oficial (se preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário) que seja preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico e que é destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos pela farmácia [23].

Quando uma matéria-prima chega à farmácia é preenchida uma “Ficha de Movimentos” relativa a essa matéria-prima, à qual é anexada o boletim de análises após conferir as características analíticas da matéria-prima. Esta Ficha modelo do FGP inclui informações relativas à receção (fornecedor, n.º fatura, data da receção, lote, validade, quantidade rececionada, etc.) e uma tabela destinada ao registo da utilização da matéria-prima (data de preparação de manipulado, quantidade usada, quantidade em armazém, quantidade vendida a granel, quebras e operador). De seguida esta ficha é arquivada num Dossier destinado para o efeito, juntamente com uma ficha de segurança, quando aplicável, e a matéria-prima é armazenada adequadamente no laboratório [24].

O laboratório da FVF contém todo o equipamento de existência obrigatória, de acordo com a deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro, de forma a permitir que as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados decorram consoante as boas práticas [25].

A preparação de medicamentos manipulados deve seguir as boas práticas de preparação, que exigem o cumprimento de determinadas normas que fazem referência ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, técnicas de manipulação consoante o manipulado a preparar, estabilidade dos manipulados, controle de qualidade e rotulagem [24].

Quando o médico prescreve uma fórmula magistral tem que identificar o medicamento na receita como “MANIPULADO” e pode descrever a técnica de preparação ou utilizar a expressão F.S.A (faça-se segundo a arte), onde deixa essa função para o farmacêutico. No entanto, quando apenas prescreve um preparado oficial, o farmacêutico tem que consultar a monografia correspondendo ao manipulado em questão.

Quando se prepara um medicamento é necessário preencher a “Ficha de Preparação” que contém informações como denominação do medicamento manipulado, nome e morada do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral), nome do prescritor, número de lote atribuído ao medicamento preparado, composição do medicamento (matérias-primas e respetivas quantidades usadas e números de lote, descrição do modo de preparação, registo dos resultados dos controlos efetuados, descrição do acondicionamento, rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente [24].

Após preparar é necessário preencher o rótulo que deve conter informações como nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral), fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, número do lote atribuído ao medicamento preparado, prazo de utilização do medicamento preparado (que é calculado de acordo com as normas gerais de estabilidade de medicamentos ou com base em estudos de estabilidade realizados

previamente para o manipulado em questão), condições de conservação do medicamento preparado e indicações úteis, via de administração, posologia e identificação da farmácia e do farmacêutico diretor técnico [24].

Para concluir, procede-se ao cálculo do PVP do produto preparado que é feito de acordo com o legislado na portaria n.º 769/2004, de 1 de julho e integra o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem. O cálculo do valor dos honorários da preparação tem por base um fator (F), que é atualizado anualmente e cujo valor é de 4,88€, de acordo com a circular normativa n.º 1285-2014. Este fator é multiplicado a outro fator cujo valor varia consoante a forma farmacêutica preparada. Os valores referentes às matérias-primas são determinados pelo custo de aquisição sem IVA multiplicado por um dos fatores consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas. Os cálculos do valor dos materiais de embalagem são determinados pelo valor da sua aquisição multiplicado pelo fator 1,2. Feitos estes cálculos, o PVP é determinado de acordo com: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor [26].

Durante o estágio preparei uma pomada de ácido salicílico a 2%, tendo assim contacto com a máquina Unguator®, e procedi à dispensa de 21g de metabissulfito potássico, para um utente que solicitou produto para aplicar em 300 L de vinho. Neste último caso, como se trata de uma substância a granel, não se aplicam quaisquer valores de honorários aquando do cálculo do PVP.

Associado a esta temática, senti necessidade de contactar via telefone o Centro de Informação de Medicamentos e Produção Individualizada (CIMPI) no sentido de tentar perceber se ainda existia uma lista obrigatória de matérias-primas que a farmácia tem que ter e o copião de receituário. Foi-me explicado que estes conceitos já não se aplicam atualmente.

9 Contabilidade e Gestão

Gestão em farmácia compreende gestão de recursos humanos, financeiros e materiais, o que está a cargo da direção técnica da farmácia.

9.1 Gestão e Formação contínua dos recursos humanos

A correta gestão de recursos humanos, ou seja, a distribuição diferenciada de funções e responsabilidades entre os vários colaboradores da farmácia, é crucial para garantir que a farmácia funcione em harmonia, o que se vai repercutir no serviço prestado aos utentes.

Visto que as Ciências da Saúde, em especial as Ciências Farmacêuticas, estão em constante evolução, torna-se primordial manter uma formação contínua de todos os elementos da farmácia. Neste sentido, a formação pode ser interna (se realizada por um colaborador da farmácia) ou externa (através de formações desenvolvidas por diversas marcas e laboratórios).

No meu estágio tive oportunidade de ter acesso aos dois tipos de formação supracitados na medida em que realizei uma apresentação, intitulada “Farmácia enquanto empresa: implicações éticas e deontológicas” aos colaboradores da Farmácia; assisti a uma sessão da *Frontline*[®] sobre Saúde Animal, com a duração de 2h e fiz um Curso de Aconselhamento *Uriage*[®], com a duração de 8h. Considero que estas oportunidades de formação foram uma mais-valia para o meu conhecimento nestas áreas.

9.2 Receituário e Faturação

9.2.1 Conferência diária da faturação

Sempre que é dispensado um medicamento compartilhado, o sistema informático atribui a cada receita um documento de faturação que deve ser impresso no verso desta, e que contém: identificação da Farmácia e Diretor Técnico, código DATAMATRIX, data da dispensa da medicação, código do organismo, código do operador, número do lote, da receita e série, códigos de barra dos medicamentos dispensados, nome do medicamento, Dos, FF, quantidade dispensada, custo de cada medicamento e respetivos encargos para o utente e para o organismo que participa.

Após o processamento da receita, o operador faz uma breve conferência a fim de detetar algum erro que possa ter ocorrido, contudo, as receitas são conferidas diariamente para assegurar que a dispensa foi corretamente efetuada. Esta conferência é da responsabilidade da Diretora Técnica e/ou da Farmacêutica substituta e sempre que são detetados erros no receituário tomam-se as medidas necessárias para a sua correção.

Após a conferência do receituário, as receitas são agrupadas por organismos e, dentro destes, por ordem numérica de trinta receitas. Esta numeração é realizada automaticamente pelo sistema informática no ato da dispensa e encontra-se no documento de faturação presente no verso da receita.

9.2.2 Faturação Mensal do Receituário

O reembolso das participações à farmácia, dos diversos organismos, é feito mediante o envio mensal do receituário devidamente conferido. Assim sendo, no final de cada mês emite-se um “Verbete de Identificação de Lote”, através do sistema informático, o qual é

devidamente carimbado e anexado ao respetivo lote de receitas. Este Verbetes inclui: Nome e código da farmácia; mês e ano da respetiva fatura; código, tipo e número sequencial do lote, no total dos lotes entregues no mês; quantidade de receitas; quantidade de etiquetas; importância total do lote correspondente ao PVP; importância total do lote paga pelos utentes; importância total do lote a pagar pelo Estado. De seguida são emitidos mais dois documentos: a “Relação Resumo dos Lotes”, relativo à totalidade dos lotes do organismo e “Fatura Mensal de Medicamentos”, com o valor total das receitas para cada entidade participadora.

Estes dois documentos vão acompanhar os lotes e, após o seu fecho, as receitas que dizem respeito ao SNS são enviadas para o Centro de Conferências de Faturas (CCF) na Maia. O envio destas receitas é efetuado através dos CTT e estes lotes são acompanhados pelos respetivos verbetes de identificação, por duas cópias da fatura e duas cópias do resumo de lotes. Uma cópia da fatura fica arquivada na farmácia, uma é enviada para a ANF e outra fica para o responsável financeiro. Para as outras entidades o processo é semelhante. Os lotes referentes a outras entidades participadoras não SNS, com os verbetes, relação resumos de lotes e faturas são enviados à ANF, sendo esta quem posteriormente as remete para cada uma das entidades responsáveis. Cada organismo devolve o valor da participação à ANF, para posterior encaminhamento às farmácias.

O CCF emite e envia à farmácia um comprovativo da receção da faturação do mês anterior. O valor relativo às participações do Estado são entregues às farmácias através da ANF até meados do mês seguinte. Quando são detetados erros na conferência, o CCF envia um ofício com a justificação para os erros encontrados e respetivas receitas desde que o valor da participação do Estado seja superior a 50 cêntimos. Caso as justificações não estejam de acordo é feita a correção necessária de modo a normalizar a situação, e a receita pode ser incluída no receituário do mês seguinte, para que haja reembolso por parte da entidade participadora.

No estágio, além da conferência diária e posterior correção, quando necessário, tive oportunidade de acompanhar o processo de faturação no término do mês de abril.

9.3 Aspetos Fiscais

A FVF, à semelhança de outras Farmácias, está sujeita a obrigações fiscais como o pagamento de IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado), IRS (Imposto de Rendimento de pessoas Singulares) e IRC (imposto de rendimento de pessoas Coletivas).

O IVA incide sobre aquisições, transações de bens ou serviços mas também sobre prestação de serviços. Assim, a farmácia, como qualquer contribuinte, tem de pagar ou ser reembolsada quanto ao montante relativo ao IVA apurado, o qual é o resultado entre o IVA liquidado e o

IVA dedutível. Os produtos disponíveis na farmácia têm taxas de IVA de 6% (por exemplo os medicamentos) e 23% (os produtos de dermofarmácia).

No final de cada ano, cada singular (ou agregado familiar) reconcilia as suas contribuições ao Estado com as despesas efetuadas nesse ano, dando lugar ao IRS. As despesas são de várias ordens, mas no caso da farmácia limitam-se às despesas de saúde. As despesas com produtos com IVA de 6% são diretamente dedutíveis em IRS, no entanto, as sujeitas a IVA de 23% apenas são aceites caso exista apresentação de uma justificação: a receita médica.

Relativamente ao IRC, este incide sobre o lucro gerado nas sociedades residentes em Portugal e que exerçam a sua atividade em território nacional.

10 Conclusão

O estágio representa um complemento importantíssimo na formação académica, dado que é através dele que a teoria apreendida ao longo de cinco anos é transferida para a realidade prática do quotidiano de uma Farmácia. Foi enquanto estagiária que senti maior necessidade de ser proactiva e de aumentar o meu conhecimento, não só sobre medicamentos mas também sobre os inúmeros produtos que dispensava diariamente. Apercebi-me que, apesar dos conhecimentos adquiridos na Universidade serem uma mais-valia, não são suficientes por si só, pelo que ainda há um longo caminho que estou desejosa por percorrer.

Durante o estágio pude constatar que o Farmacêutico desempenha um papel fulcral na educação e promoção da saúde da comunidade e que os utentes depositam imensa confiança no aconselhamento que este lhes presta pelo que é necessário que este profissional de saúde tenha uma formação contínua.

O ambiente extremamente profissional e humano que se vive na FVF facilitou a minha integração na equipa e fez com que este estágio fosse muito gratificante, superando todas as minhas expectativas e aumentando a minha vontade de fazer sempre mais e melhor pelo utente e pela nossa classe.

11 Referências Bibliográficas

- [1] Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto - Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, pp.6083-6091, Diário da República, 1.ª série – N.º 168, Ministério da Saúde, 2007.
- [2] Deliberação n.º2473/2007, de 28 de Novembro - Áreas mínimas das farmácias de oficina e requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis, pp. 1-5, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2010.
- [3] Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), 3ª Edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
- [4] Decreto-Lei n.º 176/2006 - Estatuto do Medicamento, pp. 1-246, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2006.
- [5] Decreto-Lei n.º 112/2011 - Revisão da Política do Medicamento, pp. 5104-5108, Diário da República, 1.ª série – N.º 229, Ministério da Saúde, 2011.
- [6] Decreto-Lei n.º 134/2005 - Regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias, pp. 1-6, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2007.
- [7] Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde, pp. 1-23, INFARMED, ACSS e Ministério da Saúde, 2014.
- [8] Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, versão 3, pp. 1-26, INFARMED, ACSS e Ministério da Saúde, 2014.
- [9] Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio, Diário da República, 1.ª série – N.º 92, pp. 2-7, Ministério da Saúde, 2012.
- [10] Código Deontológico dos Farmacêuticos, Ordem dos Farmacêuticos, 1998.
- [11] Decreto-Lei 19/2014, de 5 de fevereiro - Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, pp 1-8, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2014.
- [12] Decreto-Lei 106-A/2010, Diário da República, 1.ª série – N.º 192, pp. 2-5, Ministério da Saúde, 2010.
- [13] Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro, Diário da República, 1.ª série – N.º 182, pp. 2-5, Ministério da Saúde, 2010.
- [14] Decreto-Lei n.º 15/03, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, pp. 1-43, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 1991.
- [15] Despacho n.º 17690/2007, de 23 de junho - Lista das situações de automedicação, pp. 1-3, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2007.
- [16] Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, Diário da República, 1.ª série – N.º 205, pp. 1-49, Ministério da Saúde, 2010.
- [17] Decreto n.º 315/70, I Série nº 157, pp 892-894, Ministério da Economia e da Saúde e da Assistência, 1970.
- [18] Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, Diário da República, 1.ª série – N.º 118, pp. 2198-2201, Ministério da agricultura, desenvolvimento rural e das pescas, 2010.
- [19] Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, Diário da República – I série-A – N.º 147, pp. 3724-3728, 2003.
- [20] Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, Diário da República, 1.ª série – N.º 209, pp. 8106-8215, Ministério da agricultura, do desenvolvimento rural e das pescas, 2009.
- [21] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, Diário da República, 1.ª série – N.º 115, Ministério da Saúde, 2009.
- [22] Tradução Portuguesa das Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, pp.1-93, Sociedade Portuguesa da Hipertensão, 2014.
- [23] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, pp. 1-8, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.
- [24] Formulário Galénico Português, Capítulo 3: Recomendações Gerais, pp 1-49, 2005.
- [25] Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro - Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, pp. 1-2, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.

[26] Portaria n . ° 769 / 2004 , de 1 de Julho - Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, pp. 4-7, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.

ANEXOS

Anexo 1 - Inquérito desenvolvido com o intuito de caracterizar o agregado familiar da criança e perceber se a mesma frequenta algum tipo de estabelecimento pré-escolar

Anexo 2 - Consentimento Informado desenvolvido de acordo com o modelo exigido pelo Centro Hospitalar da Cova da Beira

Anexo 3 - Consentimento Informado desenvolvido para aplicar nas creches

Anexo 4 - Resultados dos inquéritos e do processamento das amostras em PCR em tempo real (PCR-TR)

Anexo 5 - Patologias especiais legisladas para dispensa em Farmácia Hospitalar no Setor de Ambulatório.

Anexo 6 - Apresentação PowerPoint sobre regime terapêutico metronómico contra o linfoma recorrente/refratário (PEP-C) elaborada e apresentada aquando estágio no setor de distribuição ambulatório.

Anexo 7 - Protocolos de Quimioterapia com os quais me cruzei no decorrer do estágio no setor de Farmacotecnia.

Anexo 8 - Notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância de uma possível interação entre Lorsedal® e Rivotril®.

Anexo 9 - Tabelas que auxiliam o processamento da receita e que contém os organismos correspondentes às entidades financiadoras mais frequentes durante o estágio (tabela 1) e os despachos que declaram comparticipação em algumas patologias (tabela 2).

Anexo 10 - Tabela que sintetiza a legislação mais importante relacionada com Medicamentos Manipulados