



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Padrão de Resistência da *Klebsiella pneumoniae*
aos Antibióticos**
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação.**

Tânia Isabel Santos Pascoal

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

Orientador: Dra Paula Gouveia Pestana
Co-orientador: Dra. Maria Conceição Faria

Covilhã, junho de 2014

*“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for.
O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem
qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se o não fizerem ali?”*

Fernando Pessoa *in* Livro do Desassossego

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer àquelas pessoas sem as quais nada disto teria sido possível. Mãe e Pai, muito obrigada do fundo do meu coração por toda a vossa luta incansável, pela concretização deste sonho, por serem o pilar da minha vida e por me terem ensinado valores que hoje definem aquilo que sou.

À minha irmã, por ser o meu porto seguro, pelo apoio incondicional, compreensão e amor. Obrigada por seres uma irmã de verdade e estares sempre ao meu lado.

Ao meu cunhado, por toda a disponibilidade, ensinamentos e paciência que sempre teve comigo.

À Dra. Paula Gouveia, por ter aceite orientar este trabalho, pela compreensão, dedicação e por todo o carinho e generosidade com que partilhou comigo todos os seus conhecimentos, acreditando sempre que era possível.

À Dra. Conceição Faria, por todo o auxílio prestado na realização deste trabalho.

Ao Dr. Paulo Tavares, pelo enorme valor profissional e humano. Obrigado pela recomendação da Dra. Paula Gouveia.

À Dra. Rosa Saraiva pela simpatia e disponibilidade com que sempre me recebeu.

Ao Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE e à equipa do Serviço de Patologia Clínica, pela colaboração, ensinamentos e amabilidade com que sempre me receberam.

À Dra. Olímpia Fonseca, pela oportunidade de realização do estágio em farmácia hospitalar e pelo tempo dispensado na organização e acompanhamento do mesmo. Agradeço, também, a toda a sua equipa pela partilha de conhecimentos e disponibilidade demonstrada. Não podendo deixar de referir o ambiente agradável, que manifestaram durante todo o meu período de estágio.

À Dra. Paula Bártolo, pela possibilidade de realização do estágio na sua farmácia e por toda a disponibilidade e conhecimentos transmitidos. Agradeço ainda à restante equipa da Farmácia Sant'Ana, com gratidão e carinho, toda a dedicação e paciência.

Aos autores dos artigos e livros que consultei e a todos os professores que colaboraram na minha formação ao longo deste percurso académico.

À Daniela e à Sofia, pelos conselhos, pelos momentos partilhados, pelos desabafos, pelos risos e pelos choros. A elas, grandes amigas de faculdade e para sempre, espero, um grande obrigado por tornarem a palavra amizade muito maior que quatro sílabas.

À Maria e à Inês, pela amizade, por tudo e porque sim. Obrigada pela colaboração preciosa na realização deste trabalho.

Aos restantes amigos, aos colegas de curso, à UBI e também à Covilhã, esta cidade que foi para mim mais que uma segunda casa.

E por fim, a todas as pessoas aqui não mencionadas ou até mesmo desconhecidas, mas que por qualquer motivo um dia me sorriram e com certeza esse sorriso me tornou mais feliz.

Resumo

O presente documento encontra-se organizado em três capítulos. Cada capítulo diz respeito à experiência profissionalizante dos diferentes componentes de estágio, nomeadamente, farmácia comunitária, farmácia hospitalar e área de investigação.

O primeiro capítulo descreve o funcionamento, tarefas e responsabilidade dos farmacêuticos na área da farmácia comunitária, bem como toda a minha experiência e atividades desenvolvidas na mesma. Realizou-se na Farmácia Sant'Ana, Covilhã sob orientação da Dra. Paula Bártolo e colegas, que me deram a oportunidade de aprender e adquirir competências, que contribuíram não só para o enriquecimento académico, como também, pessoal.

O segundo capítulo descreve as atividades e experiência adquirida durante o estágio em farmácia hospitalar. O estágio foi realizado nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE sob orientação da Dra. Olímpia Fonseca e colegas, que me concederam a mais-valia de participar nas diversas atividades desenvolvidas por este serviço.

O terceiro capítulo aborda toda a vertente de investigação relacionada com o estudo desenvolvido na área de Microbiologia no Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE. Este estudo intitulado “Padrão de resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos” visa estudar a suscetibilidade da bactéria em questão a diversos antibióticos testados.

A resistência aos antibióticos é hoje em dia um grave problema de saúde pública e surge muitas vezes pelo seu uso abusivo, dando origem a mutações ou simplesmente à aquisição de genes de resistência por parte das bactérias. Segundo dados do *European Center for Disease Prevention and Control*, Portugal encontra-se entre os dez países com maior consumo de antibióticos.

É de extrema importância que as instituições prestadoras de cuidados de saúde conheçam o perfil de resistência das bactérias isoladas e a prevalência de determinadas estirpes denominadas multirresistentes de modo a facilitar a administração empírica de substâncias antimicrobianas e estabelecer política cuidada de utilização de antibióticos. Na impossibilidade de fazer o estudo para todas as bactérias isoladas, foi selecionada a *Klebsiella pneumoniae* por estar entre as mais prevalentes.

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram negativo considerada como um patogénico oportunista responsável por diversas infeções, principalmente infeções nosocomiais. O tratamento é feito essencialmente com antibióticos β -lactâmicos, no entanto, o aparecimento de β -lactamases de espectro alargado tem vindo a dificultar o sucesso terapêutico. As β -lactamases de espectro alargado hidrolisam o anel β -lactâmico inativando diversos antibióticos β -lactâmicos. Outras formas de resistência têm sido detetadas, como a produção de β -lactamases do tipo AmpC e de carbapenemases.

Para o presente estudo, foram analisados os resultados de diferentes amostras biológicas provenientes de doentes internados ou em ambulatório, no período compreendido entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2013. Foram incluídas todas as amostras positivas para *Klebsiella pneumoniae* e foi analisado o resultado do teste de suscetibilidade aos antibióticos.

Os resultados obtidos apresentam semelhanças com outros estudos realizados. De realçar que os antibióticos considerados de primeira linha, nomeadamente, a ampicilina, cefalosporinas de 1^a e 2^a geração, ciprofloxacina e no caso das infeções do trato urinário, o trimetropim/sulfametoxazol e a nitrofurantoína, apresentaram taxas de resistência superiores a 20%. As recomendações das *Guidelines on Urological Infections* aconselham que o tratamento empírico seja apenas utilizado quando as taxas de resistência sejam inferiores a 20%. Assim sendo, é necessário cuidado com a terapêutica empírica.

A problemática das estipes produtoras de β -lactamases de espectro alargado e de carbapenemases revelou estar presente no Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE, no entanto os resultados obtidos neste estudo são inferiores a outros estudos, comprovando que as medidas de controlo de infeção adotadas neste hospital parecem ser eficientes.

Por fim, é necessário alertar a população e os profissionais de saúde para as consequências do excessivo consumo de antibióticos, como forma de controlar ou mesmo diminuir as resistências bacterianas.

Palavras-chave

Farmácia comunitária, farmácia hospitalar, resistências bacterianas, *Klebsiella pneumoniae*, antibióticos, β -lactamases de espectro alargado, carbapenemases.

Abstract

This document is divided into three chapters. Each chapter covers the professional experience of the different components of internship, including community pharmacy, hospital pharmacy and research area.

The first chapter describes the function, tasks and responsibilities of pharmacists in the area of community pharmacy as well as my experience and activities in it. This internship was held at Sant'Ana Pharmacy in Covilhã, under the guidance of Dr. Paula Bártolo and colleagues, who gave me the opportunity to learn and acquire skills that contributed to the academic and personal enrichment.

The second chapter describes the activities and experience gained during the hospital pharmacy internship. It was performed in the Hospital Pharmaceutical Services at the Cova da Beira Hospital Center, EPE, under the guidance of Dr. Olímpia Fonseca and colleagues who have given me the opportunity to participate in the various activities undertaken by this service.

The third chapter covers the entire strand of research related to the study conducted in the field of Microbiology in the Clinical Pathology Service of Cova da Beira Hospital Center, EPE. The study entitled "Resistance pattern of *Klebsiella pneumoniae* to antibiotics" aims to study the susceptibility of this bacteria to various antibiotics.

Antibiotic resistance is now a serious public health problem and it appears often by its misuse, resulting in mutations or simply the acquisition of resistance genes by the bacteria. According to data from the *European Center for Disease Prevention and Control*, Portugal is among the ten countries with the highest consumption of antibiotics.

It is extremely important that providers of health care institutions are aware of the resistance profile of isolated bacterias and the prevalence of certain strains called multiresistant, to facilitate the empirical administration of antimicrobial substances and establish a careful use of antibiotics policy. It was impossible to study all isolated bacterias, so *Klebsiella pneumoniae* was selected because its one of the most prevalent.

Klebsiella pneumoniae is a Gram-negative bacteria regarded as an opportunistic pathogen responsible for various infections, especially nosocomial infections. Treatment is essentially β -lactam antibiotics, however, the emergence of β -lactam with extended spectrum difficults therapeutic success. The β -lactamases with extended spectrum hydrolyzes the β -lactam ring, inactivating many β -lactam antibiotics. Other forms of resistance have been detected, such as the production of β -lactamases of AmpC type and carbapenemases.

For the present study, the results of different biological samples from inpatients or outpatients were analyzed, in the period between January 2010 and December 2013. All positive samples of *Klebsiella pneumoniae* were included and the results of antibiotic susceptibility tests were analyzed.

The results were similar to other studies. Note that prime antibiotics, namely, ampicillin, 1st and 2nd generation cephalosporins, ciprofloxacin and, in case of urinary tract infections, trimethoprim/sulfamethoxazole and nitrofurantoin, showed resistance rates higher than 20%. So the recommendations of the *Guidelines on Urological Infections* advise that empiric treatment is used only when resistance rates are below 20%. Therefore, care is needed with empiric therapy.

The problem of extended spectrum B-lactamases and carbapenemases producing strains was found in Cova da Beira Hospital Center, EPE, however the results obtained in this study are lower than other studies, showing that the infection control measures adopted in this hospital seem to be effective.

Finally, it is necessary to alert the public and health professionals about the consequences of excessive consumption of antibiotics, as a way to control or even reduce bacterial resistance.

Keywords

Community pharmacy, hospital pharmacy, bacterial resistance, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotics, extended spectrum B-lactamases, carbapenemases.

Índice

Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract	ix
Keywords.....	x
Índice	xi
Lista de Figuras	xv
Lista de Gráficos.....	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Acrónimos	xxi
Capítulo I - Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Organização da farmácia Sant'Ana	2
2.1 Localização e caracterização da farmácia	2
2.2 Espaço físico e funcional da farmácia	2
2.3 Recursos humanos	5
2.4 Sistema informático.....	6
3. Informação e documentação científica	6
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	7
5. Aprovisionamento e armazenamento	7
5.1 Critérios de seleção dos fornecedores/aquisição	8
5.2 Realização de encomendas	8
5.3 Receção de encomendas	9
5.4 Margens legais de comercialização	10
5.5 Critérios e condições de armazenamento	10
5.6 Controlo dos prazos de validade	11
5.7 Devoluções.....	11
6. Medicamentos e outros produtos de saúde	12
6.1 Farmacovigilância	13
6.2 Valormed.....	13
7. Medicamentos e outros produtos de saúde	14
7.1 Dispensa de MSRM mediante prescrição médica	14
7.2 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial	15
7.3 Regimes de comparticipação	16
7.4 Dispensa de MSRM em venda suspensa e a crédito	17
7.5 Dispensa de MNSRM	18
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	19
8.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	19
8.2 Produtos dietéticos infantis	20

8.3	Produtos dietéticos para alimentação especial	20
8.4	Produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares	20
8.5	Medicamentos e produtos de uso veterinário	21
8.6	Dispositivos médicos	21
9.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia Sant'Ana	21
9.1	Medição da glicémia capilar	22
9.2	Medição do colesterol total e triglicéridos	22
9.3	Medição do ácido úrico	23
9.4	Medição da pressão arterial	23
9.5	Determinação de parâmetros antropométricos	24
9.6	Testes de gravidez	24
9.7	Administração de vacinas e injetáveis.....	25
10.	Preparação de medicamentos.....	25
10.1	Preparação de medicamentos manipulados	25
10.2	Preparações extemporâneas	26
11.	Gestão da farmácia Sant'Ana	27
11.1	Processamento do receituário e faturação	27
12.	Conclusão	27
13.	Referências Bibliográficas	28
Capítulo II - Farmácia Hospitalar		31
1.	Introdução	31
2.	Caraterização dos SFH.....	31
3.	Armazém central	32
3.1	Receção e conferência de produtos adquiridos	33
3.2	Armazenamento	33
3.3	Distribuição de medicamentos a partir do armazém central dos SFH	35
3.3.1	Sistema Tradicional ou Clássico	35
3.3.2	Sistema de reposição de níveis de <i>stock</i> por carregamento e troca de carros ..	35
3.3.3	Distribuição semiautomática através de sistema <i>Pyxis™</i>	36
3.4	Controlo dos prazos de validade e contagem de <i>stocks</i>	37
4.	Dose unitária	37
4.1	Farmácia clínica	39
4.1.1	Acompanhamento na visita médica	39
4.1.2	Farmacocinética clínica	39
4.1.3	Informação de Medicamentos	40
5.	Ambulatório	40
5.1	Medicamentos sujeitos a circuito especial- Estupefacientes e Psicotrópicos...	42
5.2	Medicamentos sujeitos a circuito especial- Hemoderivados.....	43
6.	Farmacotecnia.....	44
6.1	Reconstituição de fármacos citotóxicos.....	44

6.2	Preparação de nutrição parentérica e de outras preparações estéreis	46
6.3	Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	47
6.4	Reembalagem.....	48
6.5	Purificação de água para preparação de manipulados.....	49
7.	Farmacovigilância	50
8.	Ensaio clínico	50
9.	Comissões técnicas.....	51
10.	Qualidade, certificação e acreditação.....	51
11.	Conclusão	52
12.	Referências Bibliográficas.....	52
Capítulo III - Padrão de resistência da <i>Klebsiella pneumoniae</i> aos antibióticos		55
1.	Introdução	55
1.1	Caraterização da <i>Klebsiella pneumoniae</i>	56
1.2	Epidemiologia	56
1.3	Patogenicidade.....	57
1.3.1	Cápsula	58
1.3.2	Lipopolissacarídeo.....	58
1.3.3	Adesinas.....	58
1.3.4	Efeito bactericida do soro	58
1.3.5	Sideróforos.....	59
1.4	Resistência aos Antibióticos	59
1.4.1	Mecanismos de resistência.....	59
1.4.2	β -lactamases	60
1.4.2.1	Classificação das β -lactamases	61
1.4.2.2	Inibidores das β -lactamases	62
1.4.3	β -lactamases de espectro alargado (ESBLs)	62
1.4.4	β -lactamases do tipo AmpC.....	64
1.4.5	Carbapenemases.....	64
2.	Justificação e objetivos	65
2.1	Justificação do estudo.....	65
2.2	Objetivo geral	66
2.3	Objetivos específicos	66
3.	Material e métodos	66
3.1	Tipo de estudo	66
3.2	Amostra	66
3.2.1	Identificação bacteriana e suscetibilidade aos antibióticos	67
3.2.2	Controlo de qualidade	68
3.3	Tratamento estatístico	68
4.	Resultados e discussão	68
4.1	Caraterização da amostra.....	68

4.1.1	Prevalência de estirpes de <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de ESBL-.....	70
4.2	Perfil de resistência aos antibióticos testados para <i>Klebsiella pneumoniae</i> ...	72
4.3	Avaliação das β -lactamases resistentes aos carbapenemos	79
5.	Conclusão.....	79
6.	Perspetivas futuras	80
7.	Referências bibliográficas	81
Anexos.....		85
Anexo relativo ao capítulo I		86
Anexo I - Fluxograma de como proceder na dispensa de MNSRM		86
Anexos relativos ao capítulo II		87
Anexo II - Folheto informativo		87
Anexo III - Procedimentos operativos e indicadores de qualidade dos SFH do CHCB .		88

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática dos fatores de virulência da *Klebsiella pneumoniae*....57

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Incidência dos isolados de <i>Enterobacteriaceae</i>	68
Gráfico 2 - Distribuição dos isolados por especialidades de internamento.....	69
Gráfico 3 - Distribuição dos isolados por produto biológico.....	70
Gráfico 4 - Distribuição dos isolados produtores de ESBL e não produtores.....	71
Gráfico 5 - Distribuição dos isolados produtores de ESBL em regime de internamento e ambulatório.....	71
Gráfico 6 - Variação da prevalência dos isolados produtores de ESBL, por produto biológico.	72
Gráfico 7 - Variação das taxas de resistência para os antibióticos, amoxicilina/ácido clavulânico e piperacilina/tazobactam.....	74
Gráfico 8 - Variação das taxas de resistência para as cefalosporinas.....	74
Gráfico 9 - Variação das taxas de resistência para os carbapenemos.....	75
Gráfico 10 - Variação das taxas de resistência para os aminoglicosídeos.....	76
Gráfico 11 - Variação das taxas de resistência para os quinolonas.....	76
Gráfico 12 -Variação das taxas de resistência para a nitrofurantoína.....	77
Gráfico 13 - Variação das taxas de resistência para o trimetropim/sulfametoxazol.....	78
Gráfico 14 - Perfil de resistência global da <i>Klebsiella pneumoniae</i> aos antibióticos testados.	78

Lista de Tabelas

Tabela 1. Antibióticos que compõe a carta de suscetibilidade para Gram negativo (AST-N192).	67
Tabela 2. Perfil de resistência aos antibióticos testados para <i>Klebsiella pneumoniae</i> ..	73

Lista de Acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
AT	Assistente Técnica
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BCG	Bacilo <i>Calmette- Guérin</i>
BPF	Boa Práticas Farmacêuticas
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCI	Comissão de Controlo de Infeção
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CT	Comissões Técnicas
CTX	<i>Cefotaxime</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DL	Decreto-Lei
DT	Diretor Técnico
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
ESBL	<i>Extended-Spectrum β-Lactamase</i>

EUA	Estados Unidos da América
FC	Farmácia Comunitária
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First-Expire, First-Out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FP	Farmacopeia Portuguesa
GES	<i>Guiana Extended Spectrum</i>
HEPA	<i>High-Efficiency Particulate Air</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IMI	<i>Imipenem-hydrolyzing β-lactamase</i>
IMP	<i>Active on imipenem</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
ITU	Infeção do Trato Urinário
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
JCI	<i>Joint Commission Internacional</i>
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemases
LPS	Lipopolissacarídeo
MATE	<i>Multidrug And Toxic compound Extrusion</i>
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MBL	Metalo- β -lactamases
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MIR	<i>Miriam</i> Hospital
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSAR	Máquina SemiAutomática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standard</i>
NDM	<i>New Delhi metallo-beta-lactamase</i>
NMC	<i>Not Metalloenzyme Carbapenemase</i>
NP	Nutrição Parentérica
OF	Ordem dos Farmaceuticos
OXA	<i>Oxacillin</i>

PBP	<i>Penicillin Binding Proteins</i>
PDA	<i>Personal Digital Assitants</i>
PT	Prontuário Terapeutico
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RCM	Resumo das Caraterísticas do Medicamento
RND	<i>Resistance-Nodulation-Division</i>
SA	Serviço de Aprovisionamento
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SHV	<i>Sulphydryl Variable</i>
SME	<i>Serratia Marcescens Enzyme</i>
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPC	Serviço de Patologia Clínica
SPM	<i>Sao Paulo metallo-B-lactamase</i>
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TEM	<i>Temoniera</i>
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UBI	Universidade da Beira Interior
UCA	Unidade de Cirurgia de Ambulatório
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UE	União Europeia
VIM	<i>Verona integron-encoded metallo-B-lactamase</i>
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária (FC) é uma unidade enquadrada no sistema nacional de prestação de cuidados de saúde com direção técnica permanente de um farmacêutico. ^[1] É um espaço caracterizado pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade de acordo com as necessidades dos doentes e da população, assentando em quatro eixos fundamentais: promoção da saúde e prevenção da doença, identificação precoce de casos suspeitos, vigilância de doentes sob terapêutica e prestação de cuidados continuados. ^[2, 3]

O seu funcionamento integra um conjunto de condições e rigor que marcam a atividade farmacêutica, garantindo, através do desempenho profissional do farmacêutico legalmente habilitado, a eficácia e a qualidade da distribuição de medicamentos para uso humano e veterinário. ^[4]

O papel do farmacêutico é cada vez mais notório. Para além de ser o último profissional de saúde a estar em contacto com o utente antes da toma do medicamento, manifesta uma intervenção crucial no esclarecimento e aconselhamento aos utentes, desde interações medicamentosas devidas à polimedicação, contraindicações e reações adversas à seleção do fármaco mais adequado, evitando o perigo de práticas inadequadas e o uso incorreto do medicamento. Além disso, o farmacêutico também executa a preparação e validação de fórmulas magistrais e preparações oficinais, funções integrantes da sua profissão. Desta forma, os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, oferecem às autoridades nacionais e europeias o serviço imprescindível da farmácia como um local de saúde e de monitorização nos domínios da sua competência. ^[4]

O estágio realizado no âmbito da FC é parte integrante e obrigatória na formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade da Beira Interior (UBI). O contacto com a população é sem dúvida uma excelente forma de consolidar e empregar os conhecimentos adquiridos ao longo da formação curricular.

O meu estágio decorreu na farmácia Sant'Ana, Covilhã, de 23 de Setembro a 14 de Dezembro de 2013, no seio de uma equipa que se disponibilizou sempre acompanhar-me neste processo de aprendizagem. O presente relatório tem como objetivo caracterizar de forma breve a farmácia Sant'Ana e descrever todas as minhas atividades desenvolvidas, conhecimentos e experiência adquirida durante o período de estágio, realçando sempre o papel fundamental do farmacêutico na FC.

2. Organização da farmácia Sant'Ana

A FC, dada a sua acessibilidade a toda a população, é um espaço promotor de saúde pública onde são prestados serviços de intervenção farmacêutica de âmbito diversificado e de diferentes graus de complexidade. Neste contexto, para que os farmacêuticos e demais funcionários possam realizar as suas atividades, necessitam de instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas, ou seja, necessitam que a farmácia possua a estrutura adequada para o cumprimento das suas funções ^[2, 3]

2.1 Localização e caracterização da farmácia

A farmácia Sant'Ana localiza-se na rua Alameda Pêro da Covilhã, na freguesia de Boidobra, Covilhã, inserida no centro comercial Covilhã Shopping, loja 1. O seu horário de funcionamento é das 9h às 22h sem interrupção, todos os dias, incluindo fins-de-semana, feriados e dias festivos. Enquanto estagiária, o meu horário habitual era das 9h às 18h. No entanto, também realizei o turno das 13h às 22h, para tomar contacto com a população que se desloca à farmácia neste período do dia.

No que concerne aos regimes de rotatividade, são realizados consoante uma escala atribuída às farmácias da Covilhã, sendo que, nos dias de serviço, a farmácia Sant'Ana encontra-se em funcionamento sem interrupção noturna.

Na minha opinião, a sua localização é privilegiada pela sua proximidade ao hospital, permitindo que os utentes se desloquem de forma rápida e cómoda para aviar as suas receitas, e pela proximidade de um posto de paragem de transportes públicos, facilitando, principalmente, a população idosa das freguesias das redondezas. Adicionalmente, a sua inserção no centro comercial e o seu horário alargado, satisfaz as necessidades dos diferentes tipos de população pois permite aos utentes usufruir não só da farmácia, como também dos outros espaços comerciais.

2.2 Espaço físico e funcional da farmácia

Exteriormente a farmácia encontra-se bem localizada, visível, identificada com os vocábulos “Farmácia Sant'Ana” e o símbolo da cruz verde, que se encontram acesos nas noites de serviço e sempre que as condições de luminosidade assim o exigiam.

No lado exterior à porta principal encontram-se a campainha e o postigo, ambos com utilização nas noites de serviço. As montras visíveis do exterior, são decoradas consoante a sazonalidade, promoções em vigor e novos produtos.

A farmácia Sant'Ana encontra-se identificada com o nome, propriedade e Direção Técnica (em duas placas, uma no exterior e outra no interior), e apenas visível do exterior, o seu horário de funcionamento e o mapa com informação das farmácias em regime de serviço. [2, 5]

As minhas atividades como estagiária consistiram em fechar o postigo no início do dia seguinte à noite de serviço, bem como colaborar na elaboração das montras em que semanalmente ocorria a introdução de novos produtos ou retirada de outros, na exposição de produtos com promoção e na sua reposição consoante as vendas.

As instalações e áreas funcionais das farmácias estão regulamentadas pelo anexo I da Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro. [6]

A farmácia Sant'Ana encontra-se dividida em dois pisos: no piso inferior, encontra-se a sala de atendimento ao público, o gabinete de atendimento personalizado, a área de receção de encomendas e o laboratório. No piso superior, encontra-se o armazém, as instalações sanitárias, o vestiário, o gabinete técnico e a sala de reuniões.

Área de atendimento ao público - é o espaço onde se apoia e esclarece o utente, bem como se dispensam os produtos pretendidos. O atendimento é feito consoante o número de senhas retiradas num dispositivo colocado à entrada. É constituída por três balcões de atendimento equipados com computador, dispositivos de leitura ótica e impressora. Por trás dos balcões, existem montras com produtos relativos à sazonalidade, veterinária, nutrição, suplementos e fitoterapia. Na zona de espera, existem montras com diversos produtos, nomeadamente, de higiene, puericultura e de dermocosmética, um banco para os utentes e acompanhantes se sentarem enquanto esperam pelo seu atendimento, e ainda, uma balança eletrónica com tensiómetro disponível para medir a tensão arterial, peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC). O contentor da Valormed também se encontra nesta área, junto a um balcão de atendimento.

Toda a equipa técnica da farmácia Sant'Ana se encontra devidamente identificada, com bata branca e um cartão com o nome e título profissional. Enquanto estagiária, também possui bata branca e cartão de identificação.

Gabinete de atendimento personalizado - é uma sala onde se realiza um atendimento privado e confidencial ao utente em situações que assim o exijam. Neste local, também se realizam consultas de nutrição, prestação de serviços de enfermagem e determinação de parâmetros bioquímicos, tais como glicémia, ácido úrico, triglicéridos e colesterol total. Os serviços de enfermagem são prestados por uma enfermeira e as consultas de nutrição por uma nutricionista.

Área de receção de encomendas - é equipada por uma bancada onde se encontra um computador com o *software Sifarma 2000*[®], um telefone e *fax*, uma impressora e um leitor ótico. É neste local que se faz a receção e conferência de encomendas, a devolução de

Capítulo I - Farmácia Comunitária

produtos, o contacto com os armazenistas e laboratórios via telefone e receção de informação via *fax*.

Área de armazenamento- composta pelo armário principal onde os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) são armazenados por ordem alfabética de princípio ativo e por dosagem (da menor para a maior). Granulados, injetáveis, pílulas contraceptivas, sistemas transdérmicos, gotas orais, dispositivos inalatórios, pomadas e gotas oftálmicas são armazenados neste mesmo armário mas em gavetas individuais. No referido armário, ainda se encontram armazenados, numa gaveta à parte fechada, os psicotrópicos e estupefacientes. O frigorífico também se encontra inserido nesta área e destina-se a armazenar todos os medicamentos que necessitem de temperatura de conservação entre os 2 e 8°C, como, por exemplo, as vacinas, insulinas, anéis vaginais, entre outros.

Tanto o armário principal como o frigorífico encontram-se no mesmo espaço da área de receção de encomendas.

Pertencente a esta área mas no piso superior da farmácia encontram-se prateleiras e armários destinados a todos os produtos que não estão armazenados nos devidos locais por inexistência de espaço. Estes produtos são armazenados em grupos, por ordem alfabética de nome comercial e prazo de validade.

Laboratório - composto por duas bancadas, lavatório, exaustor, uma pedra para preparação de pomadas e cremes, armários fechados e uma prateleira onde se encontram *dossiers* com documentação científica. Nos armários encontra-se material de embalagem, como frascos de vidro e boiões de plástico, matérias-primas e material de laboratório mínimo obrigatório, podendo ser referidos alguns exemplos como provetas, pipetas, espátulas, almofarizes de vidro e porcelana.^[7] É também no laboratório que se realizam as preparações extemporâneas.

Gabinete técnico - local onde a Diretora Técnica (DT) realiza todo o trabalho administrativo para o bom funcionamento da farmácia Sant'Ana.

Instalações Sanitárias e Vestiários - as instalações sanitárias destinam-se ao uso dos colaboradores e utentes, enquanto os vestiários apenas ao uso dos colaboradores da farmácia Sant'Ana.

Sala de reuniões - local onde se confere o receituário, onde se realizam reuniões internas e com entidades, bem como algumas formações de interesse.

Todas as condições de iluminação, humidade, temperatura e ventilação são respeitadas, com especial atenção às áreas onde se encontram medicamentos e produtos de saúde.^[2]

2.3 Recursos humanos

A equipa de trabalho da farmácia Sant'Ana é composta por sete profissionais com as suas funções e responsabilidades bem definidas. Todos os profissionais revelam apreciáveis qualidades respondendo a uma dinâmica de trabalho que se manifesta numa excelente prestação de serviços aos utentes.

É uma equipa que está sempre informada ao nível científico, ético e legal, frequentando formações, congressos e simpósios, bem como a leitura de publicações que contribuam para o enriquecimento da sua profissão. ^[2]

Pertencendo aos recursos humanos mas não dedicados ao atendimento dos utentes existe o contabilista (Sr. António Abrantes), funcionária de limpeza (D. Marilza) e enfermeira (Enf. Maria José).

Todas as atividades no âmbito dos cuidados farmacêuticos praticados na farmácia são da responsabilidade do DT. Este deve cumprir e fazer cumprir as regras referentes ao exercício da atividade farmacêutica, entre as quais o esclarecimento de todos os utentes sobre a utilização dos medicamentos, promovendo o uso racional dos mesmos. No que respeita aos MSRM, deve garantir que só são dispensados aos utentes que não a apresentem, em casos devidamente justificados e de forma excecional. Deve certificar-se que são obedecidas todas condições de higiene, segurança e aprovisionamento correto dos medicamentos e ainda assegurar o cumprimento de todas as regras deontológicas, princípios e deveres da legislação em vigor. ^[5]

Na farmácia Sant'Ana a distribuição de tarefas é feita pela DT, estando estabelecido que os utentes são sempre a principal prioridade. Para permitir o bom desempenho, cada colaborador é responsável por um determinado cargo executando as funções inerentes a este.

No entanto, sempre que assim o justificar, outro colaborador pode desempenhar essa função.

A DT (Dra. Paula Bártolo) é proprietária da farmácia, para além de todas as responsabilidades inerentes ao cargo, executa as encomendas diárias, realiza todo o processamento do receituário e recebe determinadas entidades, tais como delegados e inspetores. Realiza também atendimento aos utentes, mas em menor escala que os outros membros da equipa.

A farmacêutica adjunta (Dra. Alexandra Abreu) substitui a DT quando esta se encontra ausente, coopera com a DT em diversas funções e é responsável pela área do laboratório. É ela que prepara os manipulados, as respetivas fichas, os rótulos e o registo das matérias-primas.

O farmacêutico (Dr. João Silva) é responsável pelo gabinete de atendimento ao público, onde assegura a manutenção e calibração do aparelho *Reflotron® Plus*, registos e pedidos de material. Realiza também, a análise semanal dos registos dos parâmetros de temperatura e humidade.

A farmacêutica (Dra. Carolina Goulão) é responsável pelo inventário quinzenal dos psicotrópicos, controlo mensal das validades e devolução dos produtos a expirar aos respetivos armazenistas e/ou laboratórios.

O técnico de farmácia (Tiago Matas) e técnicas auxiliares de farmácia (Cláudia Justino e Rute Valentim) são responsáveis pela receção das encomendas, disposição das montras e reposição dos *stocks*.

O atendimento dos utentes é realizado por todos os farmacêuticos, pelos técnicos e por mim, no decorrer do meu período de estágio.

A verificação do receituário é feita pelos farmacêuticos com a colaboração dos técnicos. É realizada no menor espaço de tempo possível após a dispensa, para permitir a correção de algum eventual erro.

2.4 Sistema informático

Os recursos informáticos da farmácia Sant'Ana são um instrumento fundamental na realização das atividades diárias inerentes a esta. O *software* utilizado é o *Sifarma 2000®* instalado num computador central e em quatro computadores secundários. O *Sifarma 2000®* é uma ferramenta de trabalho essencial que permite a intervenção profissional, indo ao encontro das necessidades dos utentes. É utilizado na otimização do atendimento, como também na execução de tarefas de gestão, receção de encomendas, devoluções, entre outras. Cada funcionário possui uma palavra-chave de entrada no *Sifarma 2000®* que lhe permite aceder a toda a informação armazenada e todos os seus registos efetuados. Toda a informação é devidamente salvaguardada em cópias de segurança, evitando perdas de informação em caso de avaria ou acidente, além disso o *software* é periodicamente atualizado, permitindo melhorar as suas funcionalidades.

Os computadores possuem ligação à internet, que se apresenta também como uma fonte de informação completa e de rápido acesso.

Neste âmbito, enquanto estagiária foi-me possível, sob supervisão, explorar todas as áreas relativas a este *software* e consultar enumeras vezes a internet para pesquisar conteúdos relacionados com a prática farmacêutica.

3. Informação e documentação científica

O infindável desenvolvimento científico impulsiona o farmacêutico a procurar cada vez mais atualizar os seus conhecimentos técnico-científicos, para que possam responder às necessidades dos utentes. Como tal, é importante que cada farmácia possua uma biblioteca de acesso físico ou eletrónico devidamente atualizada e organizada que disponibilize informação sobre indicações, posologia, interações, contraindicações e precauções acerca da

utilização do medicamento.^[2] De carácter obrigatório, a farmácia Sant'Ana possui a Farmacopeia Portuguesa (FP), o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM).^[2, 5]

Existem também à disposição centros de informação e documentação, que possibilitam o esclarecimento de dúvidas colocadas pelos farmacêuticos, nomeadamente o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME), o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI) e o Centro de Informação do Medicamento (CIM).^[8]

Durante o meu estágio, recorri inúmeras vezes ao PT para consultar nomes comerciais de substâncias ativas e grupos terapêuticos. Recorri também, ao *site* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED) para consulta do RCM de diversos medicamentos, consultei as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF), *dossier* com a legislação intrínseca à FC, circulares do INFARMED, revistas das farmácias portuguesas, revistas da Ordem dos Farmacêuticos (OF) e alguns catálogos comerciais. Em relação aos centros de informação e documentação, não me foi possível contactar com nenhum deles no decorrer do estágio.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

A dispensa de medicamentos não se restringe apenas a MSRMs mas, sim, a uma ampla gama de produtos de saúde, pelo que proceder à sua distinção parece fundamental. Os medicamentos são considerados substâncias que são administradas ou utilizadas no ser humano, sendo que as suas propriedades podem ser curativas, preventivas, permitirem estabelecer um diagnóstico ou exercerem uma ação. Quaisquer substâncias que não cumpram os requisitos anteriormente referidos e que somente auxiliem na terapêutica são consideradas, produtos de saúde.^[2]

Na farmácia Sant'Ana estão disponíveis medicamentos éticos, medicamentos genéricos, preparações officinais e magistrais, produtos de dermofarmácia e cosmética, medicamentos e/ou produtos de uso veterinário, produtos para alimentação especial e dietéticos, dispositivos médicos, produtos fitoterapêuticos, medicamentos e/ou produtos farmacêuticos homeopáticos.

5. Aprovisionamento e armazenamento

O aprovisionamento e armazenamento são etapas fundamentais que constituem a fase de circuito do medicamento antes de este chegar ao utente. O *Sifarma 2000*® é uma mais-valia nestas etapas pois permite manter uma boa gestão dos *stocks*, evitando acumular excessos ou ruturas. Esta gestão permite ir ao encontro das necessidades dos utentes, atendendo às suas

caraterísticas, hábitos de prescrição dos clínicos, sazonalidade, lançamento de novos produtos ou retirada do mercado.

5.1 Critérios de seleção dos fornecedores/aquisição

A aquisição de produtos farmacêuticos inicia-se com a realização de uma encomenda a um armazém ou diretamente a um laboratório. A seleção do fornecedor é uma tarefa importante, uma vez que vai interferir com todo o funcionamento da farmácia. Para a seleção dos fornecedores, a DT da farmácia Sant'Ana tem em conta diversos critérios, entre os quais: proximidade em relação à farmácia, variedade de produtos disponíveis, condições de entrega das encomendas, pagamentos, bonificações e possibilidade de regularização de devoluções.

Com base nestes fatores, foi selecionado um fornecedor principal, a *Plural*, sendo a *Alliance Healthcare* e a *Cooprofar* solicitados quando não é possível obter o medicamento ou produto com o fornecedor principal.

A aquisição diretamente aos laboratórios pode ser preferível, quando se trata de grandes encomendas por possuírem descontos, produtos com grande procura sazonal ou ainda quando existem produtos esgotados.

5.2 Realização de encomendas

Na opção “Gestão de Encomendas”, o *Sifarma 2000®* permite criar encomendas diárias ou manuais. No caso das encomendas manuais, é necessário colocar, na ficha do produto, um *stock* máximo e mínimo. Quando o produto atinge o *stock* mínimo, é gerado um ponto de encomenda para o fornecedor habitual, sendo a quantidade encomendada a necessária para atingir o *stock* máximo.

A encomenda diária é o conjunto de todos estes produtos cuja existência na farmácia se encontra abaixo do *stock* mínimo. Na farmácia Sant'Ana é a DT quem faz a análise e validação da encomenda pois pode existir a necessidade de acrescentar, retirar produtos ou quantidades. Revista a encomenda, é transmitida via *modem* para o fornecedor.

Quando há necessidade de adquirir produtos com caráter de urgência, procede-se à realização de uma encomenda manual. São geradas encomendas manuais quando se realiza uma encomenda pelo telefone ou pelo *website* disponível pelos fornecedores (encomendas instantâneas).

As encomendas por telefone são normalmente realizadas quando surge a necessidade de encomendar produtos que se encontram esgotados/rateados, enquanto que as encomendas pelo *website* são mais comumente realizadas para satisfazer pedidos pontuais de produtos que se encontrem em falta na farmácia.

Durante o meu estágio, tomei contacto com a problemática dos medicamentos esgotados, particularmente medicamentos como o *Varfine*®, *Crestor*®, *Eutirox*®, entre outros.

Quanto às encomendas manuais realizadas via *website*, tive a oportunidade de as realizar durante o meu período de estágio. No momento do atendimento, após ter confirmado que o produto se encontrava em falta na farmácia, acedi ao *website* e recolhi a informação sobre a disponibilidade do produto em questão nos armazenistas. Caso estivesse disponível, gerava a encomenda e informava o utente da data prevista para o produto se encontrar novamente disponível na farmácia. Como controlo interno, na farmácia Sant'Ana existe um bloco que permite registar todas as encomendas realizadas via telefone ou via *website*. É registado o produto encomendado, o operador que realizou a encomenda, a data da encomenda e a data prevista da entrega. Este registo permite um controlo das encomendas realizadas, para que, no momento da receção, seja gerada a encomenda manual necessária para dar entrada destes produtos.

Neste contexto de realização de encomendas, importa referir que, durante o meu estágio, tive a oportunidade de elaborar uma proposta de encomenda para produtos da gama *Avène*® que, posteriormente à retificação da DT serviu para aquisição dos mesmos ao laboratório.

5.3 Receção de encomendas

As entregas na farmácia Sant'Ana são realizadas diariamente mais que uma vez ao dia. A encomenda diária é normalmente entregue aquando da abertura da farmácia. Durante a tarde são realizadas duas entregas, se assim o justificar, e dizem respeito às encomendas instantâneas e telefónicas. Nos dias de serviço, é feita outra entrega com a encomenda de serviço. As encomendas feitas diretamente ao laboratório são entregues consoante o acordado com a DT.

Neste contexto tive a oportunidade de rececionar várias encomendas, primeiramente sob supervisão e depois autonomamente. A encomenda chega à farmácia em banheiras de plástico ou em caixas de cartão acompanhadas da respetiva fatura em duplicado. O primeiro passo era colocar a fatura original para a contabilidade e o duplicado ficava de apoio à receção e conferência da encomenda. No *Sifarma 2000*® selecionava a opção “Receção de Encomendas” e começava por introduzir o número da fatura, data, fornecedor e valor total da fatura. De seguida, dava início à leitura ótica dos códigos de barras dos produtos, conferindo se as quantidades rececionadas estavam de acordo com as da fatura, prazos de validade e Preço de Venda ao Público (PVP) impresso na cartonagem.

Relativamente aos prazos de validade, se os produtos a rececionar possuísem uma validade inferior à dos produtos já existentes, esta era alterada no *Sifarma 2000*®. Para os medicamentos com preço na cartonagem era necessário confirmar se o PVP impresso na cartonagem e o estipulado no *Sifarma 2000*® coincidiam.

É importante referir, que as matérias-primas vinham acompanhadas de um boletim analítico que comprovava que as mesmas cumpriam os requisitos da farmacopeia. Aquando da sua receção, procedia ao preenchimento de uma ficha impressa para o efeito, onde colocava dados acerca da quantidade adquirida, preço de custo, fornecedor, lote e anexava o boletim de análise. Antes de ser armazenada no respetivo *dossier* existente no laboratório, era validada pelo farmacêutico responsável.

No que respeita aos Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), os mesmos surgem com a restante encomenda. Desta forma, à fatura que acompanha os produtos vem anexada uma requisição em duplicado. Ambas as vias da requisição são assinadas e carimbadas pela DT, sendo que o duplicado é enviado ao fornecedor como comprovativo da receção e o original ficar arquivado na farmácia.

Como forma de confirmação final da receção da encomenda, procedia à comparação do número de produtos rececionados com os que constavam na fatura, preço da fatura e o preço resultante dos produtos lidos. Por fim, aprovava a receção e as etiquetas para os medicamentos de venda livre eram impressas. O duplicado da fatura era rubricado e arquivado.

5.4 Margens legais de comercialização

Os preços dos MSRM e dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) comparticipados estão impressos na cartonagem, enquanto os produtos considerados de venda livre, que englobam alguns MNSRM, cosmética, produtos de uso veterinário e puericultura, não possuem o PVP definido sendo este definido pela farmácia Sant'Ana que estipula uma margem de comercialização que tem em conta a taxa de Imposto de Valor Acrescentado (IVA) 23% ou 6% a que o produto está sujeito.

Durante o meu estágio deparei-me com a alteração do PVP de muitos medicamentos, pelo que era necessário uma atenção redobrada, uma vez que existiam produtos idênticos com preços diferentes. Como descrito anteriormente, para os produtos de venda livre é impresso uma etiqueta após o término da receção da encomenda. Dessa forma, consegui familiarizar-me com os diversos produtos, pois procedi à etiquetagem.

5.5 Critérios e condições de armazenamento

O armazenamento foi das primeiras tarefas realizadas por mim, sendo uma mais-valia pois permitiu que eu tomasse contacto com os nomes comerciais, diferentes dosagens, como com o seu local de armazenamento, facilitando-me no momento do atendimento. Os produtos do frio eram os primeiros a serem armazenados, mesmo antes do término da receção da encomenda total, de forma a garantir as suas condições ideais de conservação.

Posteriormente procedia à arrumação dos produtos que se destinavam ao armário interior e, de seguida, dos produtos que se destinavam às montras e armários da zona de atendimento ao público. Sempre que os produtos não coubessem nos seus respetivos lugares, eram colocados numa banheira e levados para o armário e prateleiras do piso superior da farmácia, destinados a este propósito. O armazenamento respeita também a regra do *First Expired, First Out* (FEFO), garantindo que os medicamentos com prazo de validade mais curto sejam os primeiros a sair, evitando assim a expiração dos prazos de validade.

As condições de temperatura, humidade e ventilação eram controladas através de termohigrómetros automáticos. Semanalmente os registos eram analisados e armazenados no *dossier* respetivo.

Para além de todo o processo de armazenamento realizado por mim, também colaborei na análise do registo dos parâmetros de temperatura e humidade.

5.6 Controlo dos prazos de validade

O controlo dos prazos de validade tem início no momento da receção da encomenda e é uma tarefa de grande importância, uma vez que impede o prejuízo para a farmácia e para o utente. Na farmácia Sant'Ana é emitida uma listagem mensalmente com todos os produtos cuja validade expire nos três meses seguintes, sendo que, posteriormente, o responsável pelo controlo das validades faz a confirmação física dos produtos mencionados na listagem.

Durante o meu período de estágio, auxiliei no controlo dos prazos de validade, procedendo à retirada de todos os produtos que ainda existam na farmácia da respetiva lista, para posteriormente se efetuar a sua devolução ou quebra de *stock*. No caso de os produtos já terem sido escoados, procedia-se à atualização das validades mediante a nova data mais curta.

Ainda como medida preventiva, no final de cada ano colocam-se elásticos nas embalagens cuja validade termine no ano seguinte (excetuando os três primeiros meses do ano, que são logo retirados) para que se proceda ao escoamento prioritário destes produtos.

Neste contexto, no mês de Dezembro, colaborei na colocação dos elásticos nos produtos com a validade a expirar em 2014.

5.7 Devoluções

Várias são as razões que culminam na necessidade de devolução de um medicamento ou produto de saúde aos armazenistas ou laboratórios. Podem surgir pela recomendação de uma circular do INFARMED no caso de produtos retirados do mercado, medicamentos com prazo de validade expirado ou a expirar em breve, produtos indevidamente faturados ou embalagens danificadas. Durante o meu período de estágio, foi-me possível colaborar na realização de

devoluções procedendo da seguinte forma. Começava pela criação de uma nota de devolução no módulo específico “Gestão de Devoluções” do *Sifarma 2000®*, introduzindo os produtos e/ou medicamentos a devolver, o preço, o motivo da devolução e a data.

Após este procedimento, era enviada ao fornecedor, cabendo a este analisar a devolução de forma aceitá-la ou não. A regularização pode ser feita através de emissão de uma nota de crédito do valor correspondente ou através da substituição do medicamento e/ou produto. No caso da devolução não ter sido aceite, o produto vai para quebra de *stock* sendo emitido uma nota de quebra para efeitos contabilísticos.

Ainda me foi possível colaborar na recolha ordenada pelo INFARMED do medicamento Captopril Zentiva 25mg e 50mg de um determinado lote, cujas boas práticas de fabrico apresentavam não conformidades.

6. Medicamentos e outros produtos de saúde

Durante o meu estágio tive oportunidade de interagir com uma grande diversidade de utentes, desde os recém-nascidos até aos idosos, alguns polimedicados, outros com experiências diferentes, mas, de todos, retirei ensinamentos que me enriqueceram tanto a nível pessoal como profissional.

Comecei por assistir a vários atendimentos em que fui aprendendo as diferentes formas de comunicar com os utentes, os passos a seguir no *Sifarma 2000®*, as principais dúvidas dos utentes, bem como a melhor forma de as esclarecer. Na fase seguinte, passei diretamente para o atendimento ao público onde comecei a realizar atendimentos, aplicando os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de estudo, bem como os novos conceitos adquiridos na fase anterior. Esta fase permitiu-me ganhar autonomia no que respeita à transmissão de conhecimentos, estabilidade emocional, segurança e confiança para com os utentes. Revelou-se a fase mais aliciante e com *feedback* muito positivo por parte dos utentes. Contudo, algumas dúvidas e dificuldades foram surgindo, sendo sempre supridas pelo farmacêutico supervisor.

A população que frequenta a farmácia Sant'Ana é bastante heterogénea e dirige-se aos seus serviços por diversas razões. Sabemos que para os utentes a sua saúde vem em primeiro lugar, mas, com a presente crise, o dinheiro também ocupa um papel de importância.

Normalmente, durante o período da manhã, dirige-se à farmácia a população proveniente das consultas externas e urgência, maioritariamente acompanhados de receitas em que o seu objetivo principal é aviá-las e obter informação acerca dos medicamentos prescritos. Já no período da tarde e início de noite a população que mais se dirige é essencialmente aquela que necessita de MNSRM e aconselhamento farmacêutico.

Durante o atendimento, procurava recolher do utente a máxima informação que pudesse auxiliar no seu enquadramento clínico. Para isso, era necessário adequar a linguagem consoante o seu nível de conhecimento.

Após análise da medicação que ia ser cedida, fornecia informação acerca da posologia, modo de administração, duração do tratamento, efeitos secundários mais relevantes, modo de conservação, cuidados especiais, bem como o esclarecimento de quaisquer dúvidas que o utente colocasse. Para além disso, muitas vezes era necessário complementar a informação oral com informação escrita, nomeadamente, escrever nas caixas a posologia e indicação terapêutica ou mesmo proceder à exemplificação do modo de administração de alguns produtos. Aquando da dispensa de genéricos, quando o mesmo não estava disponível e era necessário trocar por um equivalente, rasgava a etiqueta da caixa antiga e agrafava à nova, para que o utente reconhecesse o medicamento a tomar.

Relativamente à exemplificação do modo de administração, os exemplos mais comuns eram os aerossóis e os xaropes com seringas doseadoras. No caso dos aerossóis, a farmácia Sant'Ana possui alguns que são fornecidos pelos laboratórios, próprios para exemplificar ao utente, pelo que eu os utilizava para esse fim. Para os xaropes, abria a embalagem e mostrava como utilizar a seringa.

No final do atendimento, tentava certificava-me que o utente tinha percebido a informação prestada sobre a medicação cedida.

6.1 Farmacovigilância

Durante o decorrer do estágio não surgiu a oportunidade de colaborar ou assistir a uma notificação de uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM), no entanto é do meu conhecimento todo o processo de notificação.

O procedimento a realizar seria recolher toda a informação necessária acerca dela e enviá-la ao centro de farmacovigilância. Para isso, recorria ao formulário que se encontra *online* no Portal RAM da página do INFARMED ou através de um formulário em papel, remetendo-o à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos/INFARMED ou às Unidades Regionais de Farmacovigilância. Na notificação espontânea, procediria à descrição da reação adversa, a gravidade, a sua duração, os sinais e sintomas, o medicamento suspeito, o início e a suspensão do medicamento, o lote, a indicação terapêutica, a via de administração e outros medicamentos que o doente estivesse a tomar.

6.2 Valormed

A farmácia Sant'Ana possui o programa de recolha de embalagens vazias e medicamentos fora de uso através do Valormed. Na área de atendimento ao público, existe o contentor da Valormed onde os utentes colocam lá as suas embalagens. Caso não o queiram fazer, podiam entregar diretamente a um funcionário e este encarrega-se de as colocar no contentor. A recolha do contentor é feita pela *Plural*, quando este se encontra cheio. No momento da

recolha, é preenchida uma ficha em que o original vai com o respetivo contentor e o duplicado fica para a farmácia.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de colaborar na recolha de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, bem como o preenchimento da ficha no momento da recolha do contentor cheio.

7. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na farmácia Sant'Ana o atendimento ao público é feito com a máxima qualidade e profissionalismo, primando sempre pela maior satisfação do utente.

7.1 Dispensa de MSRM mediante prescrição médica

Durante o meu estágio curricular, as receitas chegadas à farmácia eram maioritariamente informatizadas, contudo também tive a oportunidade de trabalhar com receitas na forma manuscrita. A prescrição deste tipo de receitas só é permitida em caso de falência informática, inadaptação do prescriptor ou prescrição no domicílio. Devido à ilegibilidade da letra, sentia muitas vezes dificuldade na sua leitura, pelo que procurava sempre confirmar com o farmacêutico supervisor.

Na dispensa de medicamentos mediante a apresentação de receita médica, o primeiro procedimento que realizava era a identificação correta do destinatário da receita, a identificação do médico, o local da prescrição, a entidade responsável pela comparticipação, a validade da receita e a assinatura do médico prescriptor. Após confirmação dos dados anteriores, analisava o corpo da receita, onde confirmava o nome da substância ativa, a dosagem, a forma farmacêutica e a quantidade prescrita. Sempre que detetava alguma incoerência, contactava o médico prescriptor a fim de ver a mesma esclarecida.

Dependendo das condições da receita, o utente escolhia o medicamento que pretendia levar e, seguidamente, procedia à informatização da receita através da introdução do código pertencente ao organismo do utente e à leitura ótica do código de barras dos medicamentos.

Depois de tudo confirmado, o sistema informático solicitava as receitas para imprimir no seu verso alguns dados importantes e o utente tinha de assinar como forma de consentimento da medicação levantada. Posteriormente, o pagamento era realizado, a fatura era impressa, carimbada e entregue, juntamente com a guia de tratamento ao utente.

Cada receita pode conter no máximo quatro medicamentos distintos ou quatro embalagens por receita, sendo que a quantidade máxima por medicamento é de duas embalagens. A validade das receitas é de 30 dias, a não ser que sejam receitas renováveis com três vias. Neste caso, a sua validade é de 6 meses para cada via.

A prescrição atual de medicamentos é feita por Denominação Comum Internacional (DCI), permitindo que o utente escolha entre o medicamento de marca ou medicamento genérico desde que pertençam ao mesmo grupo homogéneo (conjunto de medicamentos bioequivalentes entre si, englobando genéricos e marca original). Dentro do mesmo grupo homogéneo, a farmácia é obrigada a ter em *stock* três dos cinco medicamentos mais baratos existentes no mercado. Em casos excecionais previstos na lei, o prescriptor pode realizar a prescrição por denominação comercial, no caso de medicamentos que não disponham de genéricos comparticipados ou quando assinalada a justificação técnica do prescriptor, quanto à insuscetibilidade de substituição do medicamento, sendo as justificações legalmente admitidas de exceção a)-medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, exceção b)-reação adversa prévia e exceção c)-continuidade de tratamento superior a 28 dias. Nas exceções a) e b), apenas se pode dispensar o medicamento que consta na receita. No caso da exceção c), o utente pode optar por um medicamento equivalente mas com preço inferior. ^[9]

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de dispensar MSRSM mediante prescrição médica, procedendo como descrito anteriormente. Da minha experiência, constatei que existem grupos farmacológicos que têm maior incidência de prescrição, tais como: protetores gástricos, antihipertensores, antilipídicos, antidepressivos, ansiolíticos, antidiabéticos, antibióticos e ainda os AINES (Anti-Inflamatórios Não Esteróides).

Ainda neste contexto, deparei-me com algumas dúvidas por parte dos utentes, as quais clarifiquei e expliquei. Era frequente surgirem dúvidas em relação à opção de escolha do medicamento de marca ou genérico. Para esses utentes, o que estava na receita era o que pretendiam. Nestes casos em específico, explicava de forma clara que na receita constava apenas o nome da substância e que a opção de escolha era do utente. Também era frequente questionarem-me sobre a eficácia e credibilidade dos genéricos e, sobre esta matéria, esclarecia conforme os meus conhecimentos.

A alteração do preço dos medicamentos também era muitas vezes questionada. O utente argumentava que da última vez o custo do medicamento era diferente do atual. Nestas situações explicava que o preço e a comparticipação feita pelo estado nos MSRSM pode variar trimestralmente e que a farmácia não era responsável por essa variação de preços.

7.2 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

A cedência de psicotrópicos e estupefacientes é alvo de um controlo especial, uma vez que são substâncias utilizadas na medicina com aplicações terapêuticas benéficas, mas o seu uso de forma ilegal pode causar sérios problemas. Durante o meu estágio, fui confrontada com algumas receitas com prescrição destes medicamentos. O cuidado era redobrado por se tratar de substâncias com controlo especial. A receita médica era processada de forma normal, no entanto, o *Sifarma 2000*® obrigava à introdução de alguns dados relativos ao

médico prescritor, ao utente a quem se destinava e sobre o utente que levantava a medicação.

Depois de ter prestado toda a informação necessária sobre o tipo de medicação que cedia e esclarecidas todas as questões colocadas pelo utente, finalizava a venda procedendo como já descrito anteriormente. Neste tipo de dispensa de medicamentos, para além da impressão da fatura, era impresso um documento com informações relativas à venda, que era anexado à fotocópia da receita para arquivo na farmácia Sant'Ana.

Durante o meu período de estágio, colaborei na dispensa de Ritalina® (cuja substância ativa é o cloridrato de metilfenidato) a uma utente, mãe do menor a quem se destinava e de um sistema transdérmico de Buprenorfina a um utente maior de 18 anos.

No final de cada mês, é realizada uma confrontação entre as fotocópias das receitas, documentos de registo e listagem impressa relativa à saída dos psicotrópicos e estupefacientes, por forma a confirmar que se encontra tudo nas devidas condições. Quanto à obrigatoriedade relativa ao envio dos documentos ao INFARMED, a farmácia Sant'Ana envia trimestralmente o registo de entradas e saídas, anualmente o balanço e mensalmente a fotocópia das receitas manuais. Neste âmbito, foi-me explicado todo o processo de obrigatoriedade quanto ao envio dos documentos para o INFARMED.

7.3 Regimes de comparticipação

A grande maioria dos MSRM são comparticipados, permitindo que parte do seu custo seja suportado por uma entidade e que o utente apenas suporte a diferença entre o valor da comparticipação e o custo total do medicamento.

Segundo a legislação ^[10-14], a comparticipação de medicamentos pode ser feita através de um regime geral ou de um regime especial. No regime geral, o estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos, conforme a sua classificação farmacoterapêutica. No regime especial, a comparticipação é realizada em função de beneficiários, patologias ou grupos especiais de utentes.

Existem também sistemas de complementaridade em que o utente beneficia da comparticipação de duas entidades (entidade principal e organismo de complementaridade). Nestes casos, tirava uma fotocópia da receita e do respetivo cartão de identificação do organismo. A original dizia respeito ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) e a fotocópia ao segundo organismo participante. Ambas eram introduzidas no sistema, assinadas, conferidas e enviadas para os organismos correspondentes.

Ainda neste âmbito, os medicamentos manipulados e produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* também são abrangidos por um regime de comparticipação.

A minha experiência enquanto estagiária foi maioritariamente em medicamentos comparticipáveis pelo SNS (01), pelo regime SNS-pensionista (48) e pelo SNS-diabetes (DS).

Também era frequente aparecerem utentes em regime de lanifícios (antigos trabalhadores de lanifícios na Covilhã). Nestes casos, os utentes usufruíam da comparticipação do regime onde estavam inseridos e levavam uma fotocópia da sua receita e fatura, para entregar no Centro de Saúde da Covilhã onde, mais tarde, lhes era feito o reembolso pertencente à comparticipação deste regime.

Ao nível das comparticipações, para além das que realizei ao nível do sistema informático, pude também, proceder à realização de uma comparticipação de forma manual, comparticipada pelo SNS em regime normal para o *Lasix*® 40mg, comprimidos de 20 unidades.

PVP: 2,86€; Preço de referência: 2,46€.

Resolução:

A furosemida é um diurético da ansa pertencente ao escalão B dos grupos farmacoterapêuticos comparticipáveis.

- Para o regime normal do SNS, a comparticipação do escalão B é de 69%:

$$\begin{array}{r} 2,46€ \text{ ----- } 100\% \\ x \text{ ----- } 69\% \end{array}$$

$$x = 1,697€$$

O estado irá participar 1,697€, ficando o utente a suportar a diferença entre o preço da embalagem e a comparticipação do estado, neste caso com encargo para o utente de 1,16€. ^[10-15]

7.4 Dispensa de MSRM em venda suspensa e a crédito

Na farmácia Sant'Ana as modalidades de venda suspensa e a crédito são também praticadas. Ao longo do meu estágio foi-me possível colaborar na realização de vendas suspensas em duas situações: quando o utente necessitava de uma medicação que tomava habitualmente e que, por algum motivo, não tinha conseguido uma nova receita médica. O utente teria de possuir histórico de vendas ou apresentar a guia de tratamento para justificar a medicação habitual. Nesta modalidade, o utente procedia ao pagamento da totalidade do medicamento sem qualquer comparticipação. Eram impressos dois talões, ficando um guardado na farmácia e o outro entregue ao utente para que apresentasse no momento da regularização da respetiva receita.

A outra situação era quando o utente não pretendia levantar um dos medicamentos presentes na receita. Nestas situações, a receita era deixada em aberto, ou seja, fazia a comparticipação do medicamento que o utente pretendesse levantar e guardava a receita para quando o utente viesse levantar a restante medicação. Nestes casos, o talão da venda

suspensa era anexado à receita até regularização, tendo que a mesma ser feita o mais brevemente possível.

Em relação às vendas a crédito, não tive oportunidade de realizar nenhuma, uma vez que são escassas, no entanto, foi-me explicado todo o procedimento.

7.5 Dispensa de MNSRM

Durante o meu estágio contactei frequentemente com solicitações de MNSRM. Para estes medicamentos, aconselhava o mais indicado conforme a situação exposta ou, em casos em que o utente já sabia o produto que pretendia, averiguava se ainda assim era o mais adequado à situação e se o utente estava devidamente informado sobre o mesmo. Para além de toda a informação relacionada com os medicamentos, facultava algumas medidas não farmacológicas com o intuito de ajudar no alívio dos sintomas. Além disso, obriga-me a uma atenção redobrada no sentido de evitar mascarar sintomas, favorecer reações adversas ou provocar interações medicamentosas.

Ao nível da dispensa de MNSRM destaco algumas situações em que tive oportunidade de colaborar na aplicação de protocolos de indicação farmacêutica e intervenções necessárias face aos quadros sintomáticos de cada utente.

- Utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia referindo que não consegue evacuar há mais de três dias e que se sente muito inchada e com dores. Nesta situação, começava por colocar algumas questões à utente: “Já lhe aconteceu mais vezes esta situação?”; “Nestes últimos dias, fez algum tipo de alimentação diferente da habitual?”; “Toma alguma medicação ou tem algum problema de saúde?”. No decorrer do diálogo com a utente, ela afirmou que foi a primeira vez que esta situação sucedeu e que efetivamente a sua alimentação tem sido pouco equilibrada devido ao seu novo horário de trabalho, pouco compatível com os horários das refeições. Indica também que não possui outra patologia, nem toma outro tipo de medicação para além da pílula contracetiva.

Como medidas não farmacológicas, aconselhei a utente a ingerir mais líquidos (água, sopas) e a adotar a ingestão de um copo de água morna em jejum, de modo a estimular o trânsito intestinal; sugeri também que aumentasse a ingestão de legumes e frutas e que, para contornar o seu problema de horários de trabalho, podia levar a comida de casa; alertei ainda para a importância da prática de exercício físico, essencial para uma boa qualidade de vida.

Como medida farmacológica optei por aconselhar um laxante expansor de volume fecal (MNSRM), referindo a posologia e modo de administração.

Informei a utente de que caso não observasse melhorias ou a situação se agravasse o mais adequado seria dirigir-se ao seu médico.

- Utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia e solicita um medicamento para a gripe, referindo ter dores no corpo e corrimento nasal. A utente diz ter tomado o último comprimido de paracetamol que tinha em casa e que observou melhorias nas dores no corpo. Contudo, o corrimento nasal tinha piorado e começava a sentir uma ligeira dor de garganta. Face a esta situação, questionei a utente relativamente à existência de outros problemas de saúde bem como quanto à toma de medicação. A utente declarou ser saudável e não fazer nenhum tipo de medicação. Perante a situação exposta, aconselhei a toma de paracetamol três vezes ao dia, para o alívio das dores no corpo e um anti-histamínico uma vez ao dia, para o alívio do corrimento nasal.

Para a ligeira dor de garganta, aconselhei umas pastilhas com antisséptico.

Como medidas não farmacológicas, indiquei a ingestão de líquidos quentes, evitar assoar-se com muita força, repousar e fazer gargarejos com água morna ligeiramente salgada para o alívio da dor de garganta.

Alertei também, para o facto de se surgir agravamento ou persistência dos sintomas nos próximos dias, devia interromper o tratamento e consultar o seu médico.

-Utente jovem do sexo masculino dirigiu-se à farmácia e diz que lhe surgiram durante a noite umas pequenas bolhas no lábio e que tem bastante comichão e inchaço, suspeita de herpes labial. Mediante os sintomas e o aspeto das vesículas, aconselhei um antivírico com hidrocortisona para diminuir o inchaço, com aplicação de cinco vezes ao dia até as vesículas rebentarem e, posteriormente, um cicatrizante e hidratante para uma cicatrização mais rápida e indolor. Alertei também para o facto de ser importante lavar as mãos após cada aplicação para evitar contágio.

Ainda neste contexto realizei um fluxograma de como proceder na dispensa de MNSRM, para fazer parte dos procedimentos operativos da farmácia Sant'Ana (Anexo I).

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A farmácia Sant'Ana possui outros produtos para além de medicamentos. É importante que o farmacêutico aconselhe o produto mais adequado para cada situação ou se justificável encaminhar o utente para o médico. Assim, neste contexto colaborei no aconselhamento e dispensa de produtos de saúde, prestando todas as informações úteis acerca dos mesmos.

8.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene são definidos como qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes

superficiais do corpo, com a finalidade de as limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, corrigir odores ou manter em bom estado. Na farmácia Sant'Ana encontram-se ao dispor dos utentes uma diversidade de marcas e gamas específicas, com vista a responder às necessidades dos mesmos. ^[16]

Nesta área colaborei no aconselhamento e dispensa de produtos da marca *Avène®* e *Vichy®* de acordo com o tipo de pele; produtos para o tratamento de calosidades, como os pensos *Urgo®*; produtos para cuidados íntimos da marca *Saugella®*, consoante as necessidades das utentes; protetores solares e ainda champôs, batons, tintas para o cabelo e desodorizantes.

8.2 Produtos dietéticos infantis

Esta área engloba produtos alimentícios infantis como leites, papas e boiões de frutas, estando estes produtos adaptados consoante o tempo de vida da criança. Neste âmbito, colaborei na explicação sobre o modo de preparação dos leites, alertando para o facto da água que se adiciona à medida do leite, dever ser fervida e a importância da esterilização dos biberons, bem como das tetinas.

Além do modo de preparação dos leites, também me foi possível colaborar no aconselhamento de farinhas lácteas ou não lácteas, com ou sem glúten, consoante a idade da criança.

8.3 Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos para alimentação especial são utilizados em situações específicas, pelo que a maioria é aconselhado pelo médico. A farmácia Sant'Ana possui alguns produtos para carências nutricionais nomeadamente da gama *Nutricia®*. Durante o meu estágio não tive oportunidade de colaborar na dispensa e aconselhamento destes produtos, uma vez que a sua requisição é pouco frequente.

8.4 Produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares

A farmácia Sant'Ana possui uma vasta gama de produtos fitoterápicos e suplementos alimentares, que apresentam inúmeros benefícios para a saúde. No entanto, não se destinam a substituir os medicamentos e na sua maioria são usados sem supervisão médica, pelo que o meu papel assumia-se como fundamental no seu aconselhamento.

Neste âmbito, vários são os utentes que solicitaram estes produtos, pelo que pude colaborar na dispensa de produtos da gama *Arkocápsulas® Luzerna* destinado ao fortalecimento do cabelo e unhas; *Arkocápsulas® Óleo de Onagra* destinado ao alívio de

sintomas pré-menstruais; chá *Bekunis*® destinado ao tratamento da obstipação; *Antistax*® para o alívio de pernas cansadas; *Centrum*® Select 50+, destinado a auxiliar na manutenção do equilíbrio de vitaminas essenciais à idade; *Memofante*® destinado ao alívio do cansaço intelectual, entre outros.

8.5 Medicamentos e produtos de uso veterinário

Na farmácia Sant'Ana os medicamentos veterinários são pouco solicitados, ainda assim, os mais procurados são os desparasitantes, antibióticos, pílulas para gatas e coleiras antiparasitárias.

Apesar de alguns medicamentos de uso veterinário requererem receita médico-veterinária para a sua dispensa, não são comparticipados pelo que o utente tem que suportar a totalidade do seu custo. Durante o meu período de estágio colaborei na dispensa do *Frontline*® para cães, pílula anticoncepcional *Megecat*® para gatas, e ainda, coleiras antiparasitárias *Scalibor*® para cães.

8.6 Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são instrumentos de saúde destinados a serem utilizados para prevenir, diagnosticar ou auxiliar um tratamento farmacológico. Apesar destes produtos se apresentarem como semelhantes aos medicamentos, a sua principal distinção prende-se pelo facto do seu efeito pretendido não ser alcançado por meios imunológicos, farmacológicos ou metabólicos.^[17]

De entre as variadas classes existente na farmácia Sant'Ana, pude colaborar na dispensa de cintas de gravidez; meias de compressão; colares cervicais; gazes e compressas; joelheiras elásticas; termómetros e testes de gravidez.

É importante salientar, que durante o aconselhamento destes produtos foi feita uma análise de cada situação em particular e da condição do utente, prestada toda a informação acerca da utilização dos mesmos e alertando para as suas contra-indicações, interações e efeitos adversos, caso tivessem.

9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia Sant'Ana

A farmácia Sant'Ana além da dispensa e aconselhamento correto de medicamentos e produtos de saúde também presta outros serviços importantes na prevenção e monitorização de doenças, bem como no controlo de terapêutica já estabelecida.

Existem ainda consultas de nutrição, com marcação prévia, e cuidados de enfermagem 1h por dia, 3x por semana.

9.1 Medição da glicémia capilar

A medição da glicémia é feita no gabinete de atendimento personalizado, de forma a garantir todas as condições de conforto e privacidade ao utente.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de realizar a medição de glicémias capilares a vários utentes, aconselhamento de algumas medidas não farmacológicas, bem como o incentivo para a utilização correta da terapêutica farmacológica. Após breve conversa com os utentes estes eram encaminhados para o gabinete onde se podiam sentar de forma confortável. Antes de selecionar o material, procedia à lavagem das mãos e à colocação de luvas. O dedo do utente era desinfetado com álcool a 70% e, depois da evaporação, realizava a picada com uma lanceta descartável. Aproximava a tira, previamente colocada na máquina, e a leitura era feita. Após a medição, era fornecido uma pequena bola de algodão ao utente para que ele pressionasse no local da picada. No final, o material cortante e contaminado com o sangue eram descartados no contentor apropriado, bem como as luvas. Os resultados eram registados no cartão do utente e nos documentos da farmácia Sant'Ana. Para o registo da farmácia, eram necessários alguns dados pessoais do utente, como a data de nascimento e iniciais do seu primeiro e último nome. Dependendo do resultado, aconselhava o utente em conformidade com a situação.

Caso prático de medição da glicémia realizada durante o meu período de estágio:

- Utente do sexo feminino dirigiu-se a farmácia para a medição da glicémia. No diálogo com a utente, esta afirma estar em jejum e que o motivo da medição tem a ver com o facto de nos últimos dias sentir a boca seca e ter muita sede. Afirma, também, ter cuidado com a alimentação e ser praticante de exercício físico. No entanto, menciona a sua predisposição hereditária para a diabetes tipo II, uma vez que a sua mãe é diabética. A medição da glicémia foi realizada conforme descrito anteriormente e o valor foi de 89 mg/dl. Explico à utente que este valor se encontra dentro dos parâmetros normais (valor de referência em jejum <100 mg/dl) ^[18], que deve continuar a trabalhar por manter um estilo de vida saudável e que deve aumentar a ingestão hídrica, enfatizando a necessidade de consultar o seu médico caso a situação se mantivesse ou piorasse.

9.2 Medição do colesterol total e triglicéridos

Tal como a medição da glicémia, a medição do colesterol e triglicéridos também é realizada no gabinete de atendimento personalizado. O procedimento é semelhante ao

descrito para a medição da glicémia, no entanto, para a medição do colesterol total e triglicéridos, é utilizado o equipamento *Reflotron® Plus*. Para este equipamento é necessário recolher uma maior quantidade de sangue, comparativamente à quantidade necessária para a medição da glicémia. A recolha era feita através de um pequeno tubo capilar que, posteriormente, com ajuda de uma micropipeta era colocado o sangue na tira para o teste em questão. A tira era inserida na câmara de leitura e era aguardado o resultado.

Caso prático de medição do colesterol total e triglicéridos realizada durante o meu período de estágio:

- Utente do sexo masculino dirigiu-se à farmácia para medir o colesterol total e triglicéridos. Afirma estar medicado com uma estatina que só toma ocasionalmente. Naquele dia, encontrava-se em jejum e os valores obtidos foram: Colesterol Total: 276 mg/dl e Triglicéridos: 313mg/dl. Expliquei então ao utente os valores ideais, de modo a que este compreendesse que os valores obtidos se encontravam elevados. ^[19] Neste atendimento dei especial atenção à importância do utente aderir à terapêutica e à adoção de um estilo de vida saudável.

9.3 Medição do ácido úrico

A medição do ácido úrico também é realizada no gabinete de atendimento personalizado. O procedimento é semelhante ao descrito para a medição do colesterol total e triglicéridos, no entanto, durante o meu período de estágio não tive a oportunidade de realizar nenhuma medição do ácido úrico.

9.4 Medição da pressão arterial

A medição da pressão arterial é realizada na balança eletrónica localizada na área de atendimento ao público. Antes da medicação aconselhava o utente a repousar cerca de 5min, seguidamente pedia ao utente que colocasse o braço, normalmente o esquerdo, na braçadeira e era esperado o resultado. Questionava também se tinham fumado ou ingerido café nos 30 minutos precedentes à medição, e durante esta, informava que deviam manter-se quietos e sem falar.

Caso prático de medição da pressão arterial realizada durante o meu período de estágio:

- Utente do sexo feminino com cerca de 60 anos deslocou-se à farmácia para medir a pressão arterial, relatando que nos últimos dias tem sentido fortes dores de cabeça. Mostra um papel com valores de pressão arterial medidos em casa, por um familiar, em dias anteriores.

Os valores eram:

Sistólica - 18.0 mmHg; diastólica - 8.2 mmHg;

Sistólica - 17,4 mmHg; diastólica - 8,0 mmHg;

Sistólica - 17,5 mmHg; diastólica - 7,8 mmHg;

Nesse dia, os valores foram de pressão sistólica 17,7 mmHg e de pressão diastólica 8,6 mmHg. Atendendo a estes valores aconselhei o utente a dirigir-se ao hospital. Dias depois regressou à farmácia com receita médica onde constava Telmisartan+Hidroclorotiazida 40/12,5 mg.

9.5 Determinação de parâmetros antropométricos

Na farmácia Sant'Ana, a determinação dos parâmetros antropométricos é realizada na balança eletrónica. Para além da medição da pressão arterial, permite medir o peso e a altura, realizando o cálculo automático do IMC. Depois de terminadas as medições, era emitido um talão com essa informação para o utente.

Caso prático de determinação do peso realizado durante o meu período de estágio:

- Utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia para se pesar. O seu peso era de 70kg e IMC de 29 kg/m², portanto, informo a utente que o seu peso se encontra acima do peso ideal. A utente afirma que sabe e que pretende perder peso. Como tal, decidiu tomar por iniciativa própria Metformina 850mg, pois teria visto na *internet* que ajudava na perda de peso. Aconselho, de imediato, a utente a deixar de se automedicar com a Metformina, explicando que a mesma é um antidiabético oral utilizado em pessoas diabéticas obesas, mas que em pessoas sem a doença da diabetes não é recomendado. Aconselhei também a utente a procurar um profissional de saúde da área de nutrição, que lhe pudesse indicar qual o melhor tratamento para o seu caso. Informe, adicionalmente, que a prática de uma alimentação saudável e o exercício físico, ajudariam na perda de peso e a melhorar a sua qualidade de vida.

9.6 Testes de gravidez

O teste de gravidez pode ser realizado na farmácia, se assim a utente o pretender. Durante o meu período de estágio, não houve a solicitação para a realização deste teste nas instalações da farmácia Sant'Ana. Tive no entanto, a oportunidade de colaborar na explicação de todo o procedimento de utilização no momento da sua cedência.

Comecei por explicar que o teste deveria ser realizado a partir do primeiro dia de atraso da menstruação e de preferência com a primeira urina da manhã (excluindo o primeiro jato), por esta se encontrar mais concentrada. Depois expliquei que se o resultado fosse positivo

teriam que aparecer duas linhas, uma na área de controlo e outra na área do teste, caso o resultado fosse negativo, só apareceria uma linha na área de controlo.

9.7 Administração de vacinas e injetáveis

Na farmácia Sant'Ana está disponível o serviço de administração de vacinas não incluídas no plano de vacinação e injetáveis, procedimento realizado pela enfermeira que presta estes serviços à farmácia. Este procedimento é realizado no gabinete de atendimento personalizado, sendo que, posteriormente, toda a informação relativa à administração é registada, nomeadamente, informações do utente e da vacina ou injetável. Durante o meu período de estágio, assisti à administração da vacina da gripe, com consentimento do utente, bem como o registo da informação necessária.

10. Preparação de medicamentos

10.1 Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática frequente na farmácia Sant'Ana, que visa satisfazer as terapêuticas específicas e individualizadas dos seus utentes. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de realizar a preparação do xarope de propanolol e a pomada com *Dermovate*® e ácido salicílico, sob supervisão.

A preparação do xarope de propanolol iniciava-se pela presença de uma receita médica que determinava a preparação do mesmo. Antes da preparação do manipulado, procedia ao meu equipamento com luvas esterilizadas, touca e máscara. Confirmava que a área de trabalho se encontrava limpa e que estavam disponíveis todas as matérias-primas, devidamente rotuladas e com prazos de validade em vigor. Verificava também que estavam presentes todos os equipamentos e documentos necessários à preparação, bem como todos os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento do manipulado.

Todo o material a ser utilizado era passado por álcool a 70% para garantir esterilidade. Seguidamente procedia à trituração dos comprimidos de propanolol no almofariz de porcelana e adicionava o xarope (previamente preparado com xarope comum e água destilada). Após dissolução completa, o preparado era transferido da proveta graduada para um frasco de vidro âmbar. No final do procedimento, era realizado um controlo de qualidade onde eram verificadas as características organoléticas como a cor, odor, aspeto, pH, bem como a sua conformidade. A ficha de preparação dos manipulados era devidamente preenchida com atribuição de um lote; data de preparação e quantidade a preparar; matérias-primas utilizadas, respetivo lote, origem e quantidade; rúbrica na descrição do procedimento;

material de embalagem; rotulagem e resultado dos ensaios da qualidade. Em relação às matérias-primas, ainda era feito um registo da quantidade utilizada, data e lote, numa ficha própria para controlo de produtos químicos.

Uma vez preparado e acondicionado, procedia à elaboração do rótulo identificativo, colocado no produto e na ficha de preparação. Neste constavam o nome do doente; número do lote atribuído; identificação da farmácia e do farmacêutico DT; via de administração; posologia; prazo de validade (14 dias); fórmula do medicamento e substâncias utilizadas; condições de conservação - “conservar no frigorífico” e instruções especiais - “agitar antes de abrir”, “uso interno”. No final, todo o material era lavado e o laboratório limpo. O manipulado era validado pelo farmacêutico supervisor.

Quanto à preparação da pomada, o procedimento foi seguido como descrito anteriormente. No que concerne à preparação propriamente dita, procedi à pesagem do ácido salicílico e do *Dermovate*® na balança eletrónica. Após pesagem, procedi à sua incorporação com a vaselina branca na pedra de preparação de pomadas, com ajuda de uma espátula.

Neste caso, o recipiente utilizado foi um boião de plástico. Quanto ao rótulo, o que diferia do anterior era o prazo de validade (3 meses); condição de conservação - “local seco à temperatura ambiente em recipiente bem fechado” e instruções especiais - “uso externo”.

Por último, procedi ao cálculo do PVP com base no regime de preços de venda ao público dos medicamentos manipulados:

-Valor das matérias-primas (subtotal A):

Somatório entre [preço de aquisição de uma quantidade unitária (s/IVA) x quantidade a usar x fator multiplicativo (grama-2,2)];

-Valor dos honorários (subtotal B):

Somatório entre [quantidade dispensada x fator F (4 euros) x fator multiplicativo (forma farmacêutica pomada-3)];

-Valor dos materiais de embalagem (subtotal C):

Somatório entre [preço de aquisição (s/ IVA) x quantidade x fator multiplicativo (1,2)]

O PVP do medicamento manipulado foi: [(A + B + C) x1,3] acrescido do IVA a 6%.^[20]

10.2 Preparações extemporâneas

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar a reconstituição de diversos antibióticos para administração pediátrica. A reconstituição consistia em soltar o pó das paredes do frasco, antes de adicionar a água purificada para perfazer o volume correto. As indicações dadas ao utente eram o prazo de validade, após a reconstituição, ser de 15 dias,

de que devia agitar sempre antes de utilizar e de que, nalguns casos, a suspensão deveria ser guardada no frigorífico.

11. Gestão da farmácia Sant'Ana

A farmácia Sant'Ana, para além da prestação de cuidados de saúde centralizados no utente, necessita de gerar capital que assegure a sua sustentabilidade financeira.

11.1 Processamento do receituário e faturação

Para que a farmácia Sant'Ana receba o reembolso das respetivas participações, é necessário que se efetue corretamente o tratamento mensal de todo o receituário.

Neste contexto, colaborei na conferência do receituário, confirmando o organismo ou entidade participante, data da receita, assinatura do médico prescriptor e do utente, medicamento dispensado correspondente ao prescrito ou do mesmo grupo homogéneo, dosagens, quantidades dispensadas e, quando era o caso, ativação das exceções. Estas receitas eram depois assinadas, datadas e carimbadas por um farmacêutico. Após a conferência do receituário, procedia à organização das receitas por organismo e, por conseguinte, ordem numérica em lotes de 30 receitas. Quando o lote se encontrava completo, era emitido o verbete de identificação do lote em que constava a identificação da farmácia Sant'Ana, número sequencial do lote, importância total correspondente ao PVP, encargo dos utentes e importância a pagar pelo organismo ou entidade participante. Este verbete era assinado e carimbado pela DT e anexado às receitas do respetivo lote.

No final do mês, colaborei no fecho dos lotes com a emissão da fatura mensal global, contendo o que cada entidade tinha que reembolsar à farmácia e o resumo dos lotes de cada organismo. Por fim, auxiliei no envio de todos estes documentos (lotes das receitas, verbetes identificativos, fatura mensal e relação resumos de lotes) pelo correio para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), se respeitantes ao SNS e, aos pertencentes a outras entidades, para a Associação Nacional de Farmácias (ANF).

12. Conclusão

Este relatório é o retrato do meu contacto com a realidade da farmácia comunitária, particularmente as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular. Esta experiência permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos durante o MICE à realidade e acima de tudo adquirir novos conhecimentos essenciais para a construção da minha pessoa enquanto profissional.

Durante o estágio na farmácia Sant'Ana tive o privilégio de integrar numa equipa incansável que me prestou sempre o maior apoio, confiança, amabilidade e conhecimentos, contribuindo não só para a realização de todas as tarefas inerentes ao estágio, mas também com uma base sólida necessária ao início da profissão farmacêutica.

Por fim importa dizer que o farmacêutico possui uma grande responsabilidade profissional, e que face à enorme confiança que os utentes depositam é nosso dever estarmos permanentemente atualizados e encararmos cada desafio com garra.

13. Referências Bibliográficas

1. *Farmácia em Portugal*. Associação Nacional das Farmácias. Disponível em: http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=107&Itemid=107. Consultado a 8 de Fevereiro de 2014.
2. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, 2009, Ordem dos Farmacêuticos.
3. *Farmácia e a Comunidade*. . Associação Nacional das Farmácias. Disponível em: http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98. Consultado a 8 de Fevereiro de 2014.
4. *Farmácia Comunitária*. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909 Consultado a 8 de Fevereiro de 2014.
5. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
6. Deliberação n.º2473/2007, de 28 de Novembro. Diário da República, 2.ª série. N.º 247 de 24 de Dezembro de 2007.
7. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Diário da República, 2ª série, N.º303, de 29 de dezembro de 2004.
8. Manual de Apoio ao Estagiário de Licenciatura-Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, 2002, Universidade de Lisboa-Faculdade de Farmácia.
9. *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde*. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/20130117_NORMAS_DISPENSA_vFinal.pdf. Consultado a 22 de Fevereiro de 2014.
10. Decreto-Lei n.º 106-A/2010 de 1 de Outubro. Diário da República, 1ª Série, n.º192 de 1 de Outubro de 2010.
11. Portaria n.º 924-A/2010 de 17 de Setembro. Diário da República, 1ª Série, n.º182 de 17 de Setembro de 2010.
12. Portaria n.º 994-A/2010 de 29 de Setembro. Diário da República, 1ª Série, n.º190 de 29 de Setembro de 2010.

13. Portaria n.º 1056-B/2010 de 14 de Outubro. Diário da República, 1ª Série, nº200 de 14 de Outubro de 2010.
14. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio. Diário da República, 1ª Série, nº 93 de 13 de Maio de 2010.
15. *Prontuário Terapêutico*. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>. Consultado a 30 de Abril de 2014.
16. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
17. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
18. *Portal da Diabetes*. Disponível em: <http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia>. Consultado a 30 de Abril de 2014.
19. Wells, B.G., et al., *Pharmacotherapy Handbook*. 8th Edition. 2012.
20. Portaria n.º 769/200 de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.

Capítulo II - Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Inseridos em organismos hospitalares ou a eles ligados, os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) constituem departamentos com autonomia técnico-científica, onde se desenvolvem atividades farmacêuticas que têm por missão promover o uso racional do medicamento e de outros produtos de saúde, e assegurar a qualidade, rigor e segurança dos medicamentos por meio de gestão e monitorização do circuito do medicamento. Assim, o Farmacêutico Hospitalar (FH) torna-se numa peça fundamental que assume um papel importante no cumprimento desta missão, estando a direção destes serviços obrigatoriamente a seu cargo. ^[1, 2]

No CHCB, as funções dos SFH incluem a seleção, aquisição, armazenamento e gestão dos *stocks*; aprovisionamento, armazenamento e distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde; produção de medicamentos, nomeadamente de formas farmacêuticas não estéreis; reembalagem de medicamentos; participação em Comissões Técnicas (CT), farmácia clínica, farmacocinética, farmacovigilância e prestação de cuidados farmacêuticos; participação em ensaios clínicos e informação de medicamentos; colaboração na prescrição de nutrição parentérica e a sua preparação; reconstituição de fármacos citotóxicos e desenvolvimento de ações de formação. ^[1, 3]

O presente relatório tem como objetivo caracterizar de forma breve os SFH do Hospital Pêro da Covilhã, descrever todas as atividades desenvolvidas em cada setor, conhecimentos e experiência adquiridos durante o meu período de estágio. O estágio foi organizado pelos setores, armazém central, farmacotecnia, ambulatório e dose unitária, pelo que será elaborado e estruturado em função destes.

2. Caracterização dos SFH

Os SFH são departamentos com autonomia técnica e científica que têm como objetivo um conjunto de atividades farmacêuticas, exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados.

No CHCB-Hospital Pêro da Covilhã, os SFH encontram-se situados no piso 0, com o seguinte horário de funcionamento: dias úteis das 9h às 19h e sábados das 9h às 16h. Fora do horário normal, encontra-se um farmacêutico de prevenção cuja intervenção é solicitada sempre que haja necessidade de medicação urgente. A equipa dos SFH do CHCB é constituída por dez farmacêuticos, seis Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), seis Assistentes Operacionais (AO) e uma Assistente Técnica (AT).

O espaço físico desta unidade encontra-se dividido em: zona de receção de encomendas; sala de reembalagem; armazém central; armazém de injetáveis de grandes volumes; sala de desinfetantes e antissépticos; sala dos inflamáveis; armazém de apoio à dose unitária; sala de validação; sala de águas; câmaras frigoríficas; ambulatório; laboratório de preparação de manipulados; biblioteca; sala de arquivos; gabinete da DT; serviços administrativos; sala da farmacotecnia; sala de ensaios clínicos; sala de farmacêuticos; copa; instalações sanitárias e sala com material de limpeza.

3. Armazém central

A receção de produtos adquiridos, o armazenamento e a distribuição dos mesmos pelos diversos setores e serviços são atividades desenvolvidas no armazém central dos SFH do CHCB.

Contudo, antes da receção dos produtos adquiridos, há por de trás um processo de seleção e aquisição.

Durante o meu estágio, não tive a oportunidade de participar no processo de seleção e aquisição de produtos farmacêuticos, no entanto, foi-me explicado todo o processo.

A seleção dos medicamentos utilizados no CHCB encontra-se a cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), baseando-se no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e no guia terapêutico do CHCB. Este guia consiste numa lista de medicamentos e outros produtos de saúde que podem ser prescritos no CHCB. A lista é atualizada regularmente na *intranet* do CHCB. Nos casos em que há a necessidade de um determinado medicamento que não conste neste guia, o médico prescriptor pode realizar um pedido à CFT, preenchendo um impresso próprio que será analisado pelos mesmos. No que respeita à introdução desse medicamento no guia terapêutico, o parecer poderá ser positivo ou não. ^[1, 4]

Após a seleção, inicia-se o processo de aquisição, sendo da responsabilidade do farmacêutico afeto à área em articulação com o Serviço de Aprovisionamento. É realizado um estudo, tendo por base a classificação ABC, histórico de consumo (regular, irregular ou pontual), *stocks* existentes, tipo de aquisições, condições de fornecedores, instruções do Conselho de Administração (CA) e do SA. ^[4]

Relativamente ao tipo de aquisição, pode ser feita por: concurso público centralizado com base no catálogo temático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS); concurso público da instituição; negociações diretas com laboratórios; empréstimos entre outros hospitais; consultas diretas ao titular da Autorização de Introdução ao Mercado (AIM) e também por compras urgentes a fornecedores locais, como farmácias comunitárias. ^[4]

O sistema informático existente na área de logística realiza, mediante o histórico de consumo, previsões automáticas de aquisição que são posteriormente analisadas e validadas pelo farmacêutico responsável. Posteriormente é efetuado um pedido de compra ao SA que emite uma nota de encomenda, que, após autorização do CA, é enviada aos fornecedores. ^[4]

Importa referir que, quando se trata de medicamentos como psicotrópicos, estupefacientes ou benzodiazepinas, é preenchido, pelo farmacêutico responsável, um anexo que é juntamente enviado com a nota de encomenda. [3, 4]

3.1 Receção e conferência de produtos adquiridos

A receção das encomendas é feita numa área específica para esta atividade. A conferência é normalmente realizada por o TDT afeto ao armazém, um funcionário do SA e por mim no decorrer do meu estágio neste setor. O funcionário do SA dirige-se aos SFH, fazendo-se acompanhar das respetivas guias de receção. A receção dos produtos adquiridos realizava-se normalmente uma vez ao dia no início da tarde, mas se assim o justificasse poderia ser realizada noutra hora, ou mais que uma vez ao dia. Era feita uma conferência qualitativa e quantitativa e caso fosse detetado alguma não conformidade, o farmacêutico responsável era imediatamente alertado. O prazo de validade e os lotes eram confirmados com o guia de receção, em que posteriormente, o original permanecia nos SFH e a cópia iria para o SA.

A receção/conferência de hemoderivados e psicotrópicos era diferente, pois exigia um cuidado especial uma vez que tinham vir acompanhados de um boletim de análise e certificado emitido pelo INFARMED. No decorrer do estágio neste setor, pude colaborar na receção e conferência de hemoderivados e psicotrópicos.

Após a receção e verificação das conformidades, procedia-se ao armazenamento correto dos produtos. O registo de entrada dos medicamentos e produtos farmacêuticos, era introduzido no sistema informático por um funcionário do SA, passando a fazer parte do *stock* da farmácia. No dia seguinte, a AT dos SFH validava as respetivas entradas [4]

3.2 Armazenamento

No circuito do medicamento, o armazenamento assume um papel de extrema importância, como tal deve ser realizado de forma a garantir toda a qualidade, respeitando condições necessárias de espaço, temperatura, luz, humidade e segurança dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. [1]

Nos SFH, os produtos farmacêuticos adquiridos são arrumados em diferentes locais de acordo com as suas características. Assim esta área é constituída pelo armazém central (identificado como armazém 10), armazém de injetáveis de grande volume, sala dos desinfetantes e antissépticos, sala dos inflamáveis e pelas câmaras frigoríficas.

Fisicamente o armazém central é constituído por um armário com prateleiras deslizantes, onde se encontram grande parte dos produtos divididos por grupos: medicamentos gerais,

leites, anticoncepcionais, medicamentos com saída no setor ambulatorio, anestésicos, antibióticos, material de penso, produtos oftálmicos e produtos de estomatologia.

Para além destas prateleiras, o armazém central possui outras prateleiras destinadas à nutrição parentérica e entérica, cofre para os MEP (com dupla fechadura), armários para os citotóxicos, estantes para os produtos que não possam ser acondicionados nas prateleiras ou armários específicos (de reserva) e gavetas que facilitam o acesso aos produtos com maior rotatividade. [4]

Como forma de aumentar a segurança foram adotadas medidas que minimizem o risco de acidentes. Para os medicamentos citotóxicos as prateleiras encontram-se invertidas permitindo um bloqueio à queda accidental destes fármacos, existindo também um estojo de emergência destinado à utilização em caso de derrame. No caso dos produtos inflamáveis a sala é individualizada, com acesso interior e porta corta-fogo de fecho automático, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, chão impermeável inclinado. Para além disto, o espaço possui detetor de fumo, sistema de ventilação e chuveiro de deflação automática. [3, 4]

Para os produtos que necessitassem de refrigeração, procedia ao seu armazenamento nas câmaras frigoríficas que contêm com um sistema de controlo e registo de temperatura automático, acionando um alarme quando a temperatura se encontra fora do intervalo de 2-8°C.

O armazenamento era realizado por ordem alfabética de DCI, obedecendo à regra FEFO. Quando os medicamentos não apresentavam na embalagem a informação necessária à distribuição, eram devidamente rotulados, permitindo a sua correta identificação tanto dentro dos SFH como noutros serviços. A emissão, impressão e validação do rótulo era realizada pelo TDT, sendo a rotulagem da responsabilidade do AO. A rotulagem foi também uma das tarefas realizadas por mim.

Ainda neste contexto e com a finalidade de diminuir erros no circuito do medicamento, os SFH criaram uma sinalética integrada numa metodologia. Por exemplo, para o mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes utilizavam-se cores indicativas de dosagem (vermelho-dosagem mais elevada, amarelo-dosagem intermédia e verde-dosagem mais baixa).

Para os medicamentos potencialmente perigosos e de alto risco são sinalizados com um sinal de perigo, os medicamentos com nomes idênticos a porção do nome que difere é enfatizada por letras maiúsculas e ainda os medicamentos com embalagens idênticas são sinalizados com o sinal de STOP. [3, 4] Neste contexto, importa referir que procedi à renovação de sinalética que se encontrava deteriorada.

Depois dos medicamentos e produtos de saúde serem corretamente armazenados, iniciava-se o processo de distribuição.

3.3 Distribuição de medicamentos a partir do armazém central dos SFH

A partir do armazém central é feita a distribuição para os armazéns periféricos dos SFH, enfermarias, hospital de dia, bloco operatório e outros serviços utilizadores. A distribuição é feita por meio de uma requisição eletrónica a partir de um perfil de *stock* pré-definido (sistema clássico), ou por carregamento e troca de carros também com *stock* pré-definido (reposição de *stocks* nivelados), ou ainda por distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*[™].^[4]

3.3.1 Sistema Tradicional ou Clássico

Este sistema de distribuição começa com o estabelecimento de um perfil de consumo para o serviço em questão. São definidas a composição quantitativa e qualitativa do *stock* que existirá no serviço (ou armazém periférico dos SFH) entre o farmacêutico responsável, o diretor de serviço, e o enfermeiro chefe. Uma vez definidos, estes perfis são gravados na aplicação informática, e servem para gerar uma requisição eletrónica.

Durante o meu estágio neste setor, tive a oportunidade de colaborar no aviamento de diversos pedidos. Sempre que era gerada uma requisição no sistema informático, procedia à sua impressão para posteriormente preparar os pedidos. No final dos pedidos o técnico afeto à área procedia à sua conferência e dava saída da medicação ou produtos farmacêuticos no sistema informático. A entrega dos pedidos era feita pelos AO.^[4]

3.3.2 Sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros

Também neste sistema de distribuição é definido um *stock* quantitativo e qualitativo de acordo com as necessidades do serviço. Os carros de armazenamento dos medicamentos permitem que seja feita a reposição, mantendo disponíveis os medicamentos nos respetivos serviços. Os serviços que possuem estes carros são: Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório (UCA), Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) e Urgência Obstétrica.

De acordo com uma periodicidade definida estes carros são repostos, sendo a periodicidade a seguinte:

UCI - Segunda, Quarta e Sexta-feira

AVC - Quarta-feira

Neonatologia - Segunda e Quinta-feira

UCA - Segunda-feira

VMER - Quarta-feira

Urgência Obstétrica - Terça e Sexta-feira.

Os Serviços de Neonatologia, UCA, VMER e Urgência Obstétrica têm disponível apenas um carro de armazenamento, enquanto os Serviços de UCI e AVC têm dois, um no armazém dos SFH e outro no serviço. No dia anterior à troca, o carro que se encontra no armazém é repostado, para garantir que o serviço nunca se encontre sem carro.

No decorrer do estágio neste setor, tive a oportunidade de colaborar no carregamento dos carros. Para o carregamento destes era utilizado os *Personal Digital Assistants* (PDA).

Estes dispositivos permitiam efetuar a leitura ótica do código de barras existentes nas gavetas do carro, para que depois todos os artigos carregados fossem imputados ao respetivo serviço. Era impressa uma listagem que acompanhava o carro com os devidos produtos e quantidades introduzidas.

3.3.3 Distribuição semiautomática através de sistema *Pyxis*TM

Existem serviços que possuem sistemas de distribuição semiautomática, os *Pyxis*TM. Estes sistemas permitem facilitar o acesso aos medicamentos e assim diminuir possíveis erros. São compostos por um conjunto de gavetas controladas eletronicamente, geridos por um *software* e interligados às aplicações existentes no hospital. É também definido um *stock* quantitativo e qualitativo e periodicidade de reposição. Desta forma, sempre que o medicamento atingia um mínimo de *stock* vai automaticamente constar na lista de mínimos. A reposição era feita pelo TDT, exceto no caso dos MEP que é o farmacêutico. Durante o meu período de estágio pude colaborar na reposição feita nestes sistemas de distribuição.

A listagem de reposição continha o nome do medicamento, a quantidade mínima, a quantidade existente em cada gaveta e a quantidade a repor. No CHCB estes sistemas encontram-se disponíveis nos Serviços de Urgência Geral, Pediatria, Bloco Operatório e Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD). [3, 4]

A reposição era feita de acordo com a seguinte periodicidade:

Bloco Operatório - Segundas e Quintas-feiras

Urgência Geral - Segundas, Quartas e Sextas-feiras

UCAD - Segundas, Quartas e Sextas-feiras

Urgência Pediátrica - Quartas-feiras

Depois de impressa a listagem, colaborava na preparação da medicação que iria ser repostada e acompanhava o TDT ou farmacêutico ao respetivo serviço para se proceder à reposição.

3.4 Controlo dos prazos de validade e contagem de *stocks*

Durante o meu período de estágio neste setor, às terças e quintas-feiras colaborava nas contagens do *stock* do armazém central tendo em conta a classificação ABC. Posteriormente estas contagens eram confirmadas com o *stock* informático e os resultados obtidos confrontados com os recolhidos na contagem realizada no armazém 12. Às segundas e sextas-feiras as contagens também eram realizadas, mas nestes dias eram feitas com base num grupo farmacoterapêutico.

Em relação aos prazos de validade, o seu controlo era feito mensalmente pelo que não tive oportunidade de colaborar, uma vez que só me encontrei neste setor num período de 15 dias. Não obstante, o controlo dos prazos de validade não se restringe apenas aos produtos farmacêuticos que se encontram nos armazéns, mas também, a todos os serviços clínicos que os contenham.

Nos serviços clínicos a verificação dos prazos de validade era feita trimestralmente, pelo que houve alguns serviços em que essa verificação coincidiu com a minha presença neste setor. Assim, tive a oportunidade de acompanhar o TDT no controlo das validades em alguns serviços, nomeadamente, na urgência pediátrica.

Ainda neste contexto, o controlo dos prazos de validade também é feito nos carros que compõe o tipo de distribuição anteriormente mencionada, como também é realizada nos sistemas semiautomáticos *Pyxis*TM. Assim, sob supervisão, procedi ao controlo dos prazos de validade retirando todos os medicamentos com validade a expirar naquele mês. A reposição era feita de acordo com o nível correspondente a cada medicamento na sua respetiva gaveta. Por fim, o TDT dava o registo no sistema informático de todos os medicamentos retirados, para posteriormente serem analisados pelo farmacêutico responsável pelo setor.

Nos *Pyxis*TM também colaborei na verificação dos prazos de validade. Aqui, o sistema informático faz automaticamente a transferência do armazém 10 para o respetivo *Pyxis*TM, dos respetivos medicamentos repostos. O TDT apenas procede ao embutimento destes para o serviço correspondente ao *Pyxis*TM.

4. Dose unitária

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) consiste na preparação individual de medicamentos para serem dispensados a um determinado doente em regime de internamento. Este tipo de distribuição permite reduzir custos; conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico do doente; reduzir o tempo de enfermagem na preparação de medicamentos; aumentar a segurança e diminuir o risco de interações medicamentosas.^{1, 5]}

Durante o meu período de estágio neste setor pude acompanhar e colaborar em todo o circuito da DIDDU. Este começava com a validação da prescrição médica, onde analisava as doses, possíveis alergias e interações medicamentosas, vias de administração e frequência de

tomas. Após a validação eram emitidos perfis farmacoterapêuticos para cada doente de um determinado serviço e enviada a informação para os sistemas semiautomáticos *Kardex* e *Fast Dispensing System* (FDS), iniciando-se a fase de preparação das cassetes. Para cada serviço, era emitido um mapa terapêutico com os perfis farmacoterapêuticos da cada doente, sendo estes impressos para que os TDT procedessem à preparação.

A preparação começava com a identificação das gavetas através de uma etiqueta informática onde constava o nome do doente, serviço de internamento, nº da cama e nº do processo. Cada cassette é constituída por quatro compartimentos, o primeiro corresponde à medicação para ser administrada ao pequeno-almoço, o segundo para a administrada ao almoço e o terceiro para a administrada ao jantar. O último compartimento destinava-se à medicação a ser administrada em SOS. O Serviço de Psiquiatria era uma exceção pois no último compartimento para além da medicação a ser administrada em SOS, também devia constar a medicação a ser administrada na ceia.

As cassetes depois de serem preparadas eram enviadas para a sala de validação onde se procedia à confirmação e validação das mesmas. Era necessário confirmar, os dados do doente, o medicamento prescrito, a quantidade e a posologia (1id, 2id, 3id e SOS).

Após validação eram enviadas para os respetivos serviços nos horários acordados. Todas as alterações de medicação até ao envio da medicação para o serviço eram realizadas pelo farmacêutico, e por mim enquanto estagiária neste setor. Muitas vezes surgiam, altas ou a admissões, pelo que era necessário retirar as cassetes dos doentes com alta, ou se assim fosse, introduzir as cassetes contendo a medicação para os doentes admitidos. Era também frequente ocorrer alteração de medicação, pelo que nestes casos era revista a cassette e feitas as alterações necessárias.

Relativamente à preparação propriamente dita, esta era feita no armazém de apoio à dose unitária (armazém 12), com o apoio do *stock* do sistema semiautomático *Kardex*, gavetas, prateleiras, e sistema de frio. O *Kardex* é um sistema semiautomático, constituído por gavetas que consoante a informação recebida pelo mapa terapêutico abre a gaveta correta para que o TDT retire a medicação destinada a cada doente em específico. ^[4]

O FDS é outro dos sistemas semiautomáticos e permite o reembalamento de formas orais sólidas (cápsulas e comprimidos).

Os pedidos de medicação urgentes são outro processo que se executa neste setor, pelo que também pude colaborar na satisfação destes. Os diferentes serviços realizavam os pedidos urgentes através do sistema informático para os SFH. Assim, sempre que existissem pedidos urgentes procedia à sua satisfação, primeiramente no sistema informático e em seguida deslocava-me ao armazém 12, acompanhada pela requisição, para preparar a medicação. Depois de preparada e validada, era entregue a um AO pertencente ao serviço de requisição, que se deslocava aos SFH.

4.1 Farmácia clínica

O setor da dose unitária também é responsável pelo desenvolvimento de atividades relativas à farmácia clínica e farmacocinética. O conceito de farmácia clínica tem por base uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor forma de dispensar os cuidados a fim de aumentar a segurança e eficácia dos tratamentos farmacológicos. Para isso, o farmacêutico hospitalar deve fazer parte da equipa clínica, acompanhando diretamente os doentes e prestando todo o seu apoio aos médicos e enfermeiros ^[5]

Assim, o acompanhamento na visita médica, a disponibilização de informação sobre medicamentos e atividades relacionadas com a farmacocinética clínica, são algumas das atividades que se realizam.

4.1.1 Acompanhamento na visita médica

Durante o meu estágio neste setor tive a oportunidade de participar no acompanhamento de visitas médicas, nomeadamente, aos Serviços de Gastroenterologia e Cirurgia. Estas visitas ocorriam no período da manhã e eram compostas por médicos, enfermeiros, um farmacêutico (e eu enquanto estagiária) e um assistente social. Para cada doente era explicado o seu estado clínico atual, o seu estado clínico antecedente, doenças concomitantes, evolução, medidas tomadas e terapêutica. Nas vezes que eu participei o farmacêutico pode intervir através de partilha de informação acerca da terapêutica, mais concretamente, foi-lhe pedida a opinião sobre a melhor alternativa para um doente que necessitava de suplementação hiperproteica, mas intolerante à lactose. O farmacêutico explicou que toda a suplementação hiperproteica existente no CHCB possuía lactose, mas que já existia no mercado suplementação isenta de lactose e que se houvesse mesmo a necessidade poderia ser proposto um pedido de compra.

Para além das visitas médicas, os farmacêuticos deste setor desenvolvem o controlo do tempo de antibioterapia nos diversos serviços e o controlo sobre a utilização de antibióticos de uso restrito. Para o efeito disponibilizam listas que contêm os tempos de curso da antibioterapia. Estas listas são entregues no respetivo serviço e analisadas com intuito de minimizar os riscos da antibioterapia prolongada e contribuir assim para a diminuição das resistências. Neste âmbito, tive a oportunidade de colaborar na elaboração dessas listas e posterior entrega nos serviços correspondentes.

4.1.2 Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica consiste na aplicação de princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos à prática clínica, permitindo um controlo terapêutico individualizado.

A monitorização dos níveis séricos dos fármacos permitem à equipa clínica administrar a dose correta de forma a evitar perigos de sobredosagem ou subdosagem. [1, 5]

Nos SFH do CHCB faz-se a monitorização sérica da vancomicina e da gentamicina.

Durante o meu período de estágio neste setor tive a oportunidade de acompanhar e colaborar no processo de monitorização sérica dos níveis de vancomicina e estabelecimento do esquema posológico para uma doente idosa. O processo iniciou-se com a requisição da monitorização sérica, que através da amostra do doente é feito o doseamento do fármaco. Após conhecimento do nível sérico, efetuou-se a interpretação do resultado segundo os critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Com ajuda de um programa informático determinou-se os parâmetros farmacocinéticos individuais da doente e efetuou-se a proposta do novo regime posológico ajustado.

4.1.3 Informação de Medicamentos

A informação sobre medicamentos é uma atividade farmacêutica de elevada importância, que permite fornecer informação relacionada com os medicamentos, quer aos doentes quer a outros profissionais de saúde. No decorrer do meu estágio neste setor foi-me possível colaborar na informação de medicamentos, mais concretamente sobre um antídoto.

5. Ambulatório

O setor do ambulatório é uma área dos SFH que é responsável pela distribuição de medicamentos aos doentes sujeitos a regime de ambulatório e pela distribuição de medicamentos que apresentem circuitos especiais de distribuição (MEP e Hemoderivados).

A dispensa para além de ser gratuita, visa reduzir os custos com o internamento permitindo que o doente continue com o tratamento em ambiente familiar. Nos casos em que os doentes possuem dificuldades económicas permite que estes não abandonem a terapêutica pelo facto de os medicamentos serem 100% comparticipados. Permite também uma maior vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas bem como na necessidade de fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos medicamentos não possa de alguma forma ser assegurado pelas farmácias comunitárias. [1, 3, 5]

O espaço físico reservado ao ambulatório é uma pequena sala com acesso para o exterior que garante as condições adequadas de privacidade durante o atendimento dos utentes bem como condições ideais de temperatura, luminosidade e humidade para conservação dos medicamentos. O armazém presente neste setor denominado armazém 20 é constituído por: um cofre metálico com um sistema de dupla fechadura para armazenamento dos MEP; um armário com prateleiras para o armazenamento de alguns medicamentos (leites, anticoncecionais, entre outros); dois sistemas de refrigeração para os medicamentos que

requerem condições de armazenamento entre os 2-8°C; um armário com *dossiers* de informação afeta à área e um sistema de dispensa automático, *Consis* que armazena os medicamentos mais requisitados.

Para a dispensa se poder efetuar é necessário uma prescrição médica válida emitida por um médico do CHCB, ou em casos excepcionais, a doentes com prescrições provenientes de consultas externas de outros hospitais ou entidades privadas, desde que fossem medicamentos autorizados pela legislação em vigor. ^[6]

Neste setor, a medicação era dispensada para um mês, com a exceção dos contraceptivos, dispensados para três meses.

A maioria das receitas eram processadas pelo sistema informático interno ficando logo disponíveis para serem consultadas nos SFH, no entanto, ainda era comum a utilização de receitas fora do sistema informático, sendo necessário a transcrição destas para mesmo. Começava por analisar as receitas médicas verificando a identificação correta do doente e do médico prescritor; data e local da prescrição; DCI com referência à forma farmacêutica, via de administração e regime posológico; indicação da duração do tratamento ou informação acerca da próxima consulta.

No momento da dispensa o doente tinha que apresentar um documento identificativo, e nos casos em a medicação era levantada por um familiar ou conhecido do doente, era necessário apresentar identificação de quem levantava, bem como identificação para quem se destinava a medicação. A medicação era então cedida e, explicada ao doente todas as informações revelantes acerca da mesma, sendo que nalguns casos pude fornecer um folheto informativo que complementava a informação oral. Neste âmbito, elaborei um folheto informativo para a flutamida 250mg comprimidos (Anexo II).

Depois de confirmada a medicação que iria ceder, procedia ao registo informático da quantidade dispensada e respetivos lotes. Por fim, realizava a imputação para que o medicamento fosse eliminado do *stock*. Todas as cedências de medicamentos eram conferidas no dia seguinte à dispensa. As receitas em papel eram armazenadas em *dossiers* próprios enquanto as receitas em formato *online* ficavam disponíveis no próprio sistema informático.

Era também, prática comum, o envio de medicação por correio para doentes que residissem a mais de 25 km, não tendo possibilidade de se deslocar mensalmente ao CHCB. No entanto, MEP, medicamentos de elevado custo económico, medicamentos termolábeis e contraceptivos, não eram enviados. Neste âmbito, colaborei no envio de tamoxifeno 20mg e anastrozol 1mg, para os respetivos doentes,

Em relação à faturação das receitas, eram elaboradas listas que eram entregues, quinzenalmente, nos serviços financeiros, para que os encargos fossem remetidos para o subsistema de saúde a que pertenciam.

Neste setor, é também realizado seguimento farmacoterapêutico de doentes com determinadas patologias crónicas (hepatite C e esclerose múltipla), de forma a oferecer um maior controlo destas patologias e dos fármacos com elevado valor económico associados ao seu tratamento. A informação é colocada em documentos *Excel* organizados por patologia e

por medicamento, onde era feito o registo da data do levantamento e previsão da próxima data de levantamento. É também efetuado o formulário de registo mínimo e dados de cedência dos medicamentos biológicos, etanercept, adalimumab, infliximab, ustecinumab e golimumab, para envio mensal ao INFARMED ^[4, 6]

A gestão de *stocks* do ambulatório é realizada semanalmente. Durante o meu período de estágio neste setor pude colaborar na contagem do *stock* afeto a este setor. Realizava a contagem das existências físicas e depois procedia à sua comparação com as existentes informaticamente. Realizei, também, reposição de *stock* nos armários, nos sistemas de refrigeração e no *Consis*.

5.1 Medicamentos sujeitos a circuito especial- Estupefacientes e Psicotrópicos

Segundo a legislação em vigor estes medicamentos são sujeitos a um circuito especial devido ao rigoroso controlo previsto por lei. ^[7-10] No CHCB todos os movimentos dos MEP entre os serviços do hospital são efetuados através de uma requisição que consta em anexo X da Portaria N.º 981/ 98 de 8 de Junho. ^[11] Cada serviço possui um cofre na qual se encontram armazenados um pequeno *stock* de MEP. Sempre que algum destes medicamentos fosse retirado para algum doente, era necessário fazer a reposição. Como tal era preenchida uma requisição com a identificação do doente a quem se destinava, quantidade, principio ativo, dosagem e forma farmacêutica, requisição esta, assinada pelo diretor do serviço e pelo enfermeiro que efetuou as administrações.

Um AO do serviço deslocava-se com a requisição ao setor do ambulatório e após receção procedia à validação da requisição registando a quantidade fornecida e respetivo lote. Cada requisição é composta por um original e duplicado, pelo que o original ficava arquivado nos SFH e o duplicado acompanhava os MEP dispensados para o respetivo serviço. Os MEP eram imputados ao serviço por lote, garantindo o registo exato do que está presente em cada serviço

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições eram conferidas pelo farmacêutico (e por mim enquanto estagiária), e feito um balanço de todos os movimentos de MEP para envio trimestral ao INFARMED.

Contrariamente ao apresentado anteriormente, os serviços equipados com o sistema de armazenamento *Pyxis™* possuíam um *stock* fixo de MEP, pelo que a reposição deste *stock* era feita mediante uma listagem de consumo produzida pelo sistema, autorizada pelo INFARMED. Importa referir que colaborei na reposição de MEP nestes sistemas.

Mensalmente, os farmacêuticos afetos a este setor, procedem à contagem dos MEP e controlo de validades, já nos SFH era feita semanalmente com a presença da AT. Durante o meu período de estágio neste setor, colaborei nas contagens dos MEP e controlo de validades, tanto nos diversos serviços em que estes se encontravam, como também, dentro dos SFH.

5.2 Medicamentos sujeitos a circuito especial- Hemoderivados

Os hemoderivados, por serem derivados do plasma humano, apresentam um elevado risco de contaminação e possibilidade de transmitir doenças infecciosas. Assim, estes medicamentos devem apresentar um elevado controlo na sua distribuição.

Os SFH do CHCB efetuam a distribuição destes medicamentos (à exceção do plasma fresco congelado, que é distribuído pelo serviço de Imunohemoterapia), para os SC e para os doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas do CHCB. A requisição, distribuição e administração destes medicamentos encontra-se associada a um circuito especial regulamentado pelo Despacho Conjunto nº 1051/2000 de 14 de Setembro. ^[12] A requisição era feita em impresso próprio para o efeito, composto por duas vias (“Via Farmácia” e “Via Serviço”) e constituído por três quadros:

- **Quadro A** (identificação médico prescriptor e Doente)
- **Quadro B** (Requisição/Justificação Clínica)
- **Quadro C** (Registo de Distribuição)
- **Quadro D** (Registo de Administração) ^[4, 12]

Para se dar início à dispensa medicamentos era necessário que o impresso fosse entregue nos SFH com os quadros A e B devidamente preenchidos, assim procedia à validação da requisição e caso tudo estivesse em conformidade preenchia o quadro C, anotando o medicamento e quantidades dispensadas, laboratório fornecedor, lote e o número do certificado de análise do INFARMED, sempre sob supervisão.

Depois de preparada a medicação, esta era identificada através de uma etiqueta, contendo o nome do doente e serviço de requisição. O impresso duplicado seguia com a medicação e o original permanecia na farmácia. Como forma de comprovar a dispensa o funcionário do serviço requisitante a quem é entregue o medicamento, tinha que datar e assinar o impresso de requisição. A imputação era feita de seguida, no sistema informático, gerando um número de consumo que era anotado na via da farmácia.

Por qualquer motivo que impedisse o término do tratamento, os medicamentos hemoderivados eram devolvidos aos SFH, respeitando sempre as condições de conservação, num prazo máximo de 24 horas. Nestas situações, em que tive oportunidade de colaborar procedi à análise das condições em que se encontra e registava informaticamente dessa devolução.

Como forma de encerrar o circuito dos hemoderivados, pude acompanhar uma farmacêutica que se dirigiu ao serviço onde tinha sido administrado, para analisar o correto preenchimento do quadro D, garantindo assim que todas as conformidades eram respeitadas.

Sendo o setor do ambulatório o que contacta diretamente com os doentes, a minha passagem por lá foi muito enriquecedora, pois permitiu-me experienciar com várias situações de doentes portadores de doenças crónicas e as dificuldades que têm em lidar com elas.

6. Farmacotecnia

O setor da farmacotecnia é responsável por cinco áreas:

- Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos;
- Preparação de nutrição parentérica e outros manipulados estéreis;
- Produção de manipulados não estéreis;
- Reembalagem;
- Purificação de água para preparação de manipulados;

6.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos

O uso de medicamentos citotóxicos a nível hospitalar é uma importante forma de tratamento de neoplasias malignas, utilizando para isso, substâncias químicas em combinação ou de forma isolada.

Os SFH dispõem de uma unidade centralizada para a preparação de citotóxicos, constituída por duas salas, antecâmara e sala principal. A sala principal encontra-se equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (garante uma proteção eficaz do operador e do medicamento), tipo B (garante que o ar é expulso para o exterior do edifício após filtração), com filtro *High-Efficiency Particulate Air* (HEPA) (facilita a remoção de 99,97% de partículas do ar com dimensão igual ou inferior a 0,3µg), com vidro frontal que protege o operador e que permite que apenas os braços deste acedam à zona de trabalho. ^[4]

A preparação de um medicamento citotóxico é sempre precedida de uma prescrição médica. Após dar entrada na farmácia, a prescrição é validada pelo farmacêutico (e por mim enquanto estagiária), verificado os seguintes dados:

- Identificação do doente (nome completo, nº do processo, idade);
- Diagnóstico,
- Peso, altura, idade, área de superfície corporal, creatinina e *clearance* da creatinina;
- Esquema terapêutico
- Fase de tratamento (nº e dia do ciclo e fase terapêutica).

De seguida era elaborado um perfil farmacoterapêutico, onde se registava os dados do doente, assim como o seu histórico clínico em termos das prescrições de citotóxicos.

Antes de começar a manipulação do citotóxico a sala tinha que se encontrar em funcionamento à pelo menos, 30 minutos. A pressão era avaliada e tinha que ser de 1 mm H₂O na antecâmara e ≤ 0 mm H₂O na sala principal. No início de cada dia, procedi ao registo das pressões numa tabela, característica do próprio setor.

Os citotóxicos preparados são sempre protegidos da luz solar com um papel de alumínio e devidamente identificados com um rótulo, onde devem constar as seguintes informações:

- Nome do doente;

- Serviço;
- Via de administração;
- Tempo de administração;
- Volume total de preparação;
- Solvente e volume (por exemplo, soro fisiológico);
- O citotóxico a dosagem e o seu volume;
- Data e hora da preparação;
- Vocabulo (Citotóxico) sublinhado; ^[4]

O material usado na preparação de citotóxicos deve conter conexões “*luer- lock*”, as agulhas são substituídas por *spikes*, são utilizadas seringas com capacidade acima do volume necessário a preparar, garantindo uma maior proteção ao operador e as ampolas são abertas com gazes esterilizadas para evitar contaminação e derrames.

Antes de abandonarem a unidade de preparação de citotóxicos são verificadas algumas características, tais como, a integridade física das embalagens, prazos de validade, inexistência de precipitados e ausência de partículas em suspensão. Caso esteja tudo conforme, são colocados em maletas herméticas e um AO faz o transporte para ao hospital de dia. Para controlar microbiologicamente as preparações é enviado mensalmente para o Serviço de Patologia Clínica (SPC) uma solução preparada na câmara de fluxo laminar vertical. Esta amostra não contém citotóxico O resultado final da análise é arquivado em *dossier* próprio no setor. ^[4]

Durante o meu período de estágio neste setor, colaborei na reconstituição do Bacilo *Calmette- Guérin* (BCG).

Antes de entrar na câmara procedi à seleção do material a utilizar, pulverizei com álcool a 70% e coloquei no “transfer”. Já na antecâmara procedi ao meu equipamento com uma bata impermeável, com frente fechada e de manga comprida com punhos de elástico, touca, protetores de sapatos, máscara de bico de pato e luvas apropriadas para o manuseamento de citotóxicos. Na sala principal procedi à limpeza da superfície de trabalho com álcool a 70% e retirei o material a utilizar do “transfer”. Abri o saco de proteção para remover a ponta do sistema de instilação e após ter retirado as cápsulas de proteção coloquei o frasco sobre o adaptador do sistema de instilação. Posteriormente “quebrei” o tubo para estabelecer a ligação entre o líquido e o frasco e procedi à transferência do BCG reconstituído para o sistema de instilação.

Concluída a preparação foram verificadas as características anteriormente mencionadas, protegido da luz, devidamente rotulado e colocado no interior do “transfer”. Procedi a nova limpeza da câmara e coloquei o material de embalagem e de proteção num saco vermelho apropriado, que depois é enviado para incinerar.

Para além desta reconstituição tive a oportunidade de assistir a outras preparações de citotóxicos, tendo tomado conhecimento das regras de segurança utilizadas no manuseamento, preparação e distribuição dos mesmos, e ainda, na preparação da pré-medicação que acompanhava os ciclos de tratamento.

6.2 Preparação de nutrição parentérica e de outras preparações estéreis

A Nutrição Parentérica (NP) preparada na farmácia hospitalar é adaptada a cada doente sendo formulada em função do estado nutricional do doente, da patologia, do peso e da terapêutica farmacológica instituída. [3, 5]

As bolsas de NP apresentam-se como preparações injetáveis, que contêm soluções concentradas de glucose, aminoácidos essenciais e não essenciais e emulsões lipídicas.

Nos SFH do CHCB, a unidade destinada à preparação destas é constituída por duas salas, tal como acontece na unidade de reconstituição de citotóxicos, no entanto, a câmara de fluxo de ar é horizontal (proteção do produto). A pressão da pré-sala deverá situar-se entre 1-2 mmH₂O, enquanto na sala principal o valor da pressão deve rondar os 3-4 mmH₂O. [3, 4]

Por forma a garantir a esterilidade das preparações são feitos semanalmente controlos microbiológicos, preparando uma bolsa e retirando duas alíquotas que serão enviadas para o laboratório onde é avaliado o crescimento microbiológico. Pode também preparar-se duas amostras contendo 2,5 ml de água e 2,5 ml de glucose. Trimestralmente faz-se a avaliação do ar da câmara com meios de cultura estéreis abertos durante a preparação.

Para que ocorra a preparação de bolsas de nutrição parentérica é necessário prescrição médica. Quando esta chega aos SFH, informaticamente é validada pelo farmacêutico (e por mim enquanto estagiária), consistindo em verificar os seguintes dados:

- O nome completo, nº do processo, idade, peso e altura do doente;
- A posologia e volume prescrito;
- A via de administração (perfusão endovenosa por veia periférica ou veia central)
- A duração do tratamento e data de prescrição;
- As dosagens das substâncias ativas;
- A inexistência de incompatibilidades e interações;

Após validação era selecionada a bolsa de nutrição parentérica, bem como todos os aditivos prescritos. [4]

Durante o meu período de estágio neste setor, procedi à preparação de bolsas de NP.

As bolsas a preparar, os aditivos e o material a utilizar na sua preparação eram colocados no “transfer”, devidamente desinfetados com álcool a 70%. O meu equipamento era feito na antecâmara, com bata, luvas, protetores de sapatos, touca e máscara. Na sala principal procedia à limpeza da superfície de trabalho e retirava o material do “transfer” para a superfície de trabalho.

A aditivação era feita sempre por um modo sequencial, em primeiro lugar procedia ao rompimento das zonas zeladas entre os compartimentos que as constituem, solução de glucose, solução de aminoácidos e ainda emulsão lipídica. Posteriormente procedia à aditivação pela seguinte ordem oligoelementos, multivitaminas e alanina-glutamina, de seguida homogeneizava toda a mistura. Como se tratam de soluções sensíveis à luz, todas as bolsas eram envoltas em sacos de alumínio próprios para o efeito e devidamente rotuladas.

Cada rótulo devia conter a seguinte informação:

- Identificação dos Serviços Farmacêuticos e do DT;
- Identificação do Serviço onde se encontra o doente;
- Identificação do doente (nome e nº do processo clínico);
- Identificação do médico prescriptor;
- Posologia;
- Designação da preparação, dosagem e volume correspondente;
- Via de administração;
- Data de preparação;
- Prazo de utilização e condições de conservação;
- Lote;
- Outra informação relevante.

As bolsas são preparadas para um período de 24 horas, no entanto na véspera de feriados ou fins-de-semana estas podem ser preparadas a duplicar ou triplicar, uma vez que a validade é de seis dias no frigorífico mais as 24 horas de perfusão.

Neste âmbito, para além da preparação das bolsas de NP, realizei uma análise para o controlo microbiológico, através da preparação de duas amostras contendo 2,5 ml de água e 2,5 ml de glucose. ^[4]

6.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

Personalizar a terapêutica é muitas vezes uma necessidade face a diversas patologias e diferentes idades, criando assim formas farmacêuticas adaptadas a doentes específicos. A partir das existentes no mercado (ex: papéis medicamentosos) ou a necessidade de criar fármacos em forma de formulações ou soluções.

A preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado devem ser precedidas de uma prescrição médica, pedido de um serviço clínico, ou de requisição de outro setor dos serviços Farmacêuticos. Estas preparações realizam-se em área apropriada e reservada a esse fim (Laboratório de Farmacotecnia).

Os medicamentos manipulados a preparar na sequência da prescrição médica podem ser calendarizáveis ou com origem no ambulatório de caráter urgente, no entanto um determinado serviço pode também requer preparações destinadas a fins de diagnóstico.

Todos os pedidos de aquisição de manipulados, depois de realizados, são validados pelo farmacêutico afeto ao setor, aquando da validação, o farmacêutico deve avaliar as características organolépticas e no caso de formulações passíveis de administração oral, oftálmica ou ótica, a determinação do pH. Com base nesses resultados é aprovado ou rejeitado o manipulado.

No laboratório todo o material é separado tendo em conta o tipo de produto (uso interno ou externo), os produtos de uso interno são manipulados e lavados em primeiro lugar e os de

uso externo, são manipulados e lavados posteriormente. As balanças utilizadas para a pesagem das matérias-primas são aferidas periodicamente com massas padrão e calibradas por entidades externas com a devida acreditação. [4]

Durante o tempo que permaneci neste setor realizei a preparação de um litro de formol a 10%. O uso da solução de formol a 10% é usado no bloco operatório para auxiliar a fixação de peças anatómicas até darem entrada no laboratório de anatomia patológica.

Antes de se proceder à preparação propriamente dita, verifiquei que a área de trabalho se encontra limpas, que estavam a ser respeitadas as condições ambientais eventualmente exigidas pela natureza do medicamento a preparar, que estavam disponíveis todas as matérias-primas e materiais de embalagem, assim como, os documentos necessários para a realização da preparação do mesmo.

Depois de ter verificado as condições acima mencionadas e ter procedido ao meu equipamento, dei início à preparação propriamente dita. Na *hotte*, com ajuda de uma proveta adicionei 100 ml de formol puro para um gobelé e acrescentei água previamente purificada, até perfazer um litro. Depois de diluído, transferi com ajuda de um funil para recipiente de acondicionamento (frasco de vidro âmbar). Seguidamente à preparação seguiu-se o preenchimento da ficha de preparação do formol a 10% e a elaboração do seu rótulo.

O rótulo continha:

- Identificação dos SFH e do DT;
- Forma farmacêutica (solução);
- Identificação do serviço (Bloco operatório);
- Condições de conservação;
- Designação de “USO EXTERNO” em fundo vermelho. [4]

Por fim, foi realizada a validação e o manipulado seguiu para o serviço.

6.4 Reeembalagem

A reembalagem e rotulagem de medicamentos em unidose deve ser efetuada de forma a assegurar a qualidade do medicamento.

Os medicamentos dispensados devem estar corretamente embalados e rotulados em recipientes adequados que assegurem estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. Este procedimento 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. [4]

São reembalados medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas ou fornecidos pela indústria farmacêutica em embalagens múltiplas.

O fracionamento e reembalagem de uma forma farmacêutica oral sólida só são permitidos quando este processo não altera as características do medicamento, nomeadamente, as características farmacocinéticas e de libertação do princípio ativo.

Os SFH possuem o FDS e uma Máquina SemiAutomática de Reembalagem (MSAR).

A MSAR é utilizada para comprimidos fotossensíveis cápsulas de medicamentos citotóxicos, comprimidos citotóxicos e comprimidos divisíveis, mesmo que não fotossensíveis.

No FDS são reembalados comprimidos inteiros e cápsulas não fotossensíveis e não termolábeis. Para o seu enchimento procedi ao desblisteramento dos comprimidos/cápsulas que se apresentavam acondicionados em blister, utilizando para o efeito a máquina manual de desblisterar. Antes de proceder à colocação dos comprimidos/cápsulas no interior da cassette, realizei a limpeza com uma compressa embebida em álcool 70°. De notar que cada cassette está calibrada para um determinado medicamento, dosagem e laboratório, operação confirmada por leitura ótica. Os dados relativos ao medicamento a carregar como, lote, validade e quantidade a introduzir eram introduzidos no *software* da FDS. Durante o enchimento respeitei as condições de segurança e higiene, usando touca, máscara e luvas.

A FDS atribuía automaticamente a validade de 6 meses, contados a partir da data de enchimento, exceto se a validade original fosse inferior a esse período. A medicação saía em formas de mangas, devendo estas ser controladas para verificar que respeitavam todas as conformidades. Cada unidade da manga era identificada com os seguintes dados:

- CHCB - SFH;
- DCI, dosagem, lote e prazo de validade;
- Laboratório;
- Código de barras.

Era também, realizada uma validação através da verificação do relatório diário do enchimento emitido pela máquina de reembalamento, tendo em conta o fármaco, dosagem, número de comprimidos inseridos, lote, validade e laboratório proveniente. Neste âmbito, também colaborei na validação destes relatórios. ^[4]

6.5 Purificação de água para preparação de manipulados

A água purificada destina-se a ser utilizada na preparação de manipulados e em equipamentos/dispositivos médicos. Purificação de água é a remoção de todos os contaminantes, através de destilação, troca iónica ou osmose reversa, tornando-a apropriada para utilização farmacêutica. Sempre que necessária, a água purificada era preparada diariamente, e colocada num recipiente.

O controlo microbiológico da água purificada nos serviços farmacêuticos é feito anualmente em laboratório externo, com vista à pesquisa e deteção dos seguintes microrganismos: *Coliformes totais*; *Enteroccus spp*; *Legionella spp*. Nos SFH do CHCB, existe

apenas um purificador de água operacional em que a água purificada é utilizada na preparação de manipulados cuja sua produção exija, tais como cremes, suspensões, soluções.

Durante o meu período de estágio neste setor, não me foi possível colaborar na purificação de água, no entanto foi-me explicado todo o procedimento.

7. Farmacovigilância

O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, sendo este atualmente regulamentado pelo Decreto Lei (DL) n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro. ^[13]

Ao nível dos SFH, o procedimento de notificação de uma RAM é feito através do preenchimento de um impresso disponível no *site* do INFARMED, devendo este ser posteriormente enviado ao SNF e uma fotocópia à CFT. Nesta notificação devem ser mencionadas todas as suspeitas de reações adversas não descritas (mesmo que não sejam graves), todas as suspeitas de reações adversas graves (mesmo as já descritas) e todas as suspeitas de aumento de frequência de RAM (graves e não graves). ^[4]

Durante o meu período de estágio não tive a oportunidade de acompanhar nenhuma notificação de RAM.

8. Ensaio clínicos

O farmacêutico hospitalar colabora na realização de ensaios clínicos, estando responsável pela receção, armazenamento e dispensa de medicamentos experimentais, cumprindo com o disposto no regime jurídico estabelecido pela lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. ^[14] Para isso, os SFH dispõem de um gabinete onde se realiza o atendimento dos participantes dos ensaios clínicos, equipado com armários para arquivo dos documentos e da medicação devolvida. O armazenamento da medicação a serem dispensada é feito num armário localizado no armazém central, fechado e com acesso restrito e no caso dos medicamentos necessitarem de refrigeração, ficam armazenados numa câmara frigorífica própria para o efeito. A gestão dos ensaios clínicos é da responsabilidade de apenas dois farmacêuticos do SFH. ^[4]

De forma a iniciar um ensaio clínico no CHCB, após avaliação e autorização do INFARMED, o promotor reúne-se com os farmacêuticos para disponibilizar toda a informação e documentação necessária relativa aos procedimentos a efetuar durante o ensaio clínico, tais como a receção, armazenamento, dispensa, receção da medicação devolvida pelo participante, devoluções ao promotor e enceramento do ensaio clínico. O armazenamento encontra-se organizado por ensaio, com o nome do promotor, investigador principal, medicamento em estudo e controlo de temperatura. Após validação da prescrição, o farmacêutico procede à dispensa do medicamento bem como o respetivo aconselhamento,

fornecendo indicações necessárias ao bom uso do medicamento, informações sobre a posologia e alertando-o para a devolução dos medicamentos não utilizados e embalagens.

É elaborado pelo setor de ensaios clínicos um arquivo informático que contém um resumo de toda a informação relativa ao mesmo. [4]

Durante o meu período de estágio foi-me explicado todo o procedimento a que respeita a realização dos mesmos.

9. Comissões técnicas

O Farmacêutico para além de todas as atividades que desenvolve nos SFH, ainda participa em três comissões, nomeadamente na CFT, Comissão de Ética para a Saúde (CES) e Comissão de Controlo e Infecção (CCI). Estas comissões são de carácter obrigatório, sendo que na CCI o Farmacêutico tem apenas um papel consultivo. [3, 4]

10. Qualidade, certificação e acreditação

No sistema da qualidade a certificação (reconhecimento de competências) e acreditação (avaliação de conformidades) assumem um papel deveras importante, pois visam melhorar a segurança e qualidade na prestação de cuidados de saúde, atendendo a normas e diretrizes internacionais. [4, 15, 16]

Os SFH do CHCB adotaram estratégias de gestão de qualidade através do estabelecimento de indicadores e objetivos de qualidade nos diversos setores, da realização periódica de auditorias internas aos serviços que contenham medicamentos, e ainda, através de implementação de procedimentos para a gestão do risco. Relativamente aos indicadores e objetivos de qualidade encontram-se resumidos em anexo (Anexo III).

Em relação aos procedimentos para a gestão do risco, consistem em adotar medidas que possam minimizar a ocorrência de erros, como a utilização de sinalética para a distinção de medicamentos com nomes semelhantes, embalagens ou quando existe diferença na dose. A utilização de pictogramas também é outro dos procedimentos realizados com vista a minimizar o erro na administração dos medicamentos.

Assim, todas as ações desenvolvidas pelos SFH do CHCB permitiram a Certificação de Qualidade de acordo com o referencial normativo *International Organization for Standardization (ISO) 9001/2008* e acreditação por parte da *Joint Commission Internacional (JCI)*. [15, 17]

Durante o meu estágio, não tive a oportunidade de assistir a nenhuma auditoria aos serviços clínicos, mas contactei com todos os indicadores e objetivos de qualidade dos diversos setores, bem como toda a sinalética utilizada.

11. Conclusão

Este relatório é o retrato do meu contacto com a realidade da farmácia hospitalar, particularmente as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular, assim como os resultados de aprendizagem adquiridos durante esse período.

O estágio permitiu-me conhecer todo o funcionamento e organização da farmácia hospitalar, colaborando em todas as atividades desenvolvidas pelos farmacêuticos hospitalares. Percorri as diversas áreas, nomeadamente a área do armazém, da farmacotecnia, do ambulatório e da distribuição da dose unitária, tendo a minha formação académica contribuído para o bom desempenho das atividades. O alargamento do período de estágio para 8 semanas, tornou-se numa mais-valia, pois permitiu ajustar na perfeição o tempo decorrido em cada área.

É também, importante, destacar o papel que o farmacêutico hospitalar desempenha no acompanhamento e tratamento farmacológico dos doentes, garantindo sempre a máxima segurança e qualidade através de ações voltadas para a promoção de saúde.

Por fim e em jeito de conclusão posso dizer que tomei a escolha mais correta quando optei por conhecer melhor esta área de atividade farmacêutica, aliado ao facto de ter estado inserida numa equipa muito profissional e deveras extraordinária.

12. Referências Bibliográficas

1. *Manual da Farmácia Hospitalar*, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde.
2. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
3. *Boas práticas de Farmácia Hospitalar*, 1999, Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.
4. *Procedimentos operativos e procedimentos internos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Cova da Beira.
5. Manual de Apoio ao Estagiário de Licenciatura-Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, 2002, Universidade de Lisboa-Faculdade de Farmácia.
6. Despacho n.º 18419/2010. 2ª Série. N.º 239 de 13 de dezembro de 2010. Legislação Farmacêutica Compilada.
7. Decreto-lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
8. Declaração de Rectificação n.º 20/93. Diário da República I Série-A. N.º 43 de 20 de Fevereiro de 1993.

9. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
10. Decreto Regulamentar n.º 28/2009, de 12 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
11. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
12. Despacho n.º 1051/2000. Diário da República. 2ª Série. N.º 251 de 30 de outubro de 2000.
13. Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
14. Decreto-Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
15. *ISO 9001:2008 - Norma Portuguesa, 2008, Sistemas de Gestão da Qualidade.*
16. IPAC- Instituto Português de Acreditação. Disponível em: <http://www.ipac.pt/ipac/funcao.asp>. Consultado a 8 de Novembro de 2013.
17. *Padrões de Acreditação da Joint Commission International para Hospitais, 4ª edição, Janeiro 2011.*

Capítulo III - Padrão de resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos

1. Introdução

As resistências bacterianas são atualmente um grave problema de saúde pública a nível mundial. As infeções devidas a microrganismos, nomeadamente bactérias resistentes aos antimicrobianos constituem uma ameaça aos serviços prestadores de cuidados de saúde.^[1]

Em 1928 Alexander Fleming descobre o primeiro antibiótico natural, a penicilina, isolada a partir de culturas do fungo *Penicillium notatum*, sendo mais tarde produzida em grande escala por Floyed e Chain.^[2, 3] Estava assim descoberto o primeiro antibiótico, sendo utilizado com sucesso no combate às infeções bacterianas durante a segunda guerra mundial, salvando muitas vidas.^[2, 3] A descoberta dos antibióticos marcou a história humana, revolucionando a medicina em muitos aspetos. No entanto a introdução destes agentes antimicrobianos e a sua utilização na prática clínica foi rapidamente superada pela capacidade das bactérias resistirem à sua ação.^[2, 4]

A resistência bacteriana foi descrita pela primeira vez em 1940 após a descoberta de β -lactamases, enzimas bacterianas que destruíam a penicilina.^[4, 5] A evolução dos microrganismos patogénicos após a exposição aos fármacos e a sua capacidade de resistir às concentrações clínicas do antibiótico tornava-os resistentes.^[2, 6] Atualmente é um dos maiores problemas a nível hospitalar e a nível da comunidade, sendo cada vez mais complicada a escolha de um tratamento eficaz para o combate das infeções bacterianas.^[2, 7] O aparecimento de bactérias multirresistentes e a escassez de novas classes antimicrobianas desenvolvidas pela indústria farmacêutica, alertam a importância de otimizar o uso dos atuais agentes antimicrobianos e promover a adesão a práticas para o controle da infeção, particularmente a nível hospitalar.^[8]

Estudos realizados entre 2008 e 2011, em 29 países da União Europeia (UE), mostram um aumento da resistência aos antibióticos nas bactérias Gram negativo, particularmente nas estirpes de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.^[9]

Os antibióticos β -lactâmicos são o grupo de antibióticos mais utilizados no tratamento de infeções por bactérias Gram negativo, já que apresentam eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Englobam as penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemos.^[3] Contudo, nos últimos anos têm aparecido estirpes bacterianas produtoras de β -lactamases de espectro alargado (*Extended-Spectrum β -Lactamase-ESBL*).^[10]

Várias definições de ESBL têm sido usadas. Alguns autores propõem que uma ESBL é qualquer β -lactamase adquirida ou não inerente a uma espécie, que hidrolisa o anel β -

lactâmico.^[11, 12] Outras formas de resistência conhecidas são a produção de β -lactamases tipo AmpC e de carbapenemases.

As β -lactamases tipo AmpC medeiam resistência à cefoxitina, cefazolina, cefalotina bem como às penicilinas combinadas com os inibidores das β -lactamases.^[5] As carbapenemases demonstram resistência a quase todos os antibióticos β -lactâmicos incluindo carbapenemos, tais como o imipenem e o meropenem. Compreendem dois tipos: as Metalo- β -lactamases (MBL) e as *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases (KPC).^[13, 14]

Assim, devido ao aumento da resistência aos agentes antimicrobianos que tem vindo a surgir entre as estirpes da *Klebsiella pneumoniae*, surge a necessidade de conhecer o padrão de resistência atual destas estirpes, de modo a adotar medidas para travar a sua disseminação e alertar para as graves consequências do uso indiscriminado de antibióticos.

1.1 Caracterização da *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria pertencente à família das *Enterobacteriaceae*, a sua denominação foi atribuída por Edwin Klebs, um microbiologista alemão no século XIX.^[15]

É um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo, não esporulado e imóvel. Produz colónias rosáceas grandes e com aspeto mucoide, quando cultivadas no meio agar *MacConkey*. As colónias são revestidas por uma cápsula polissacarídea que lhe confere resistência contra diversos mecanismos de defesa do hospedeiro. Bioquimicamente caracteriza-se pela capacidade de produzir reação positiva à catalase mas não à oxidase, reduzir nitratos a nitritos e fermentar a glucose.^[15, 16]

1.2 Epidemiologia

Klebsiella pneumoniae é conhecida como causadora de infeções nosocomiais e adquiridas na comunidade, no entanto, a grande maioria estão associadas com a hospitalização. Possui dois *habitats*, o meio ambiente onde é encontrada nas águas, esgotos solos e plantas, sendo o outro *habitat* superfícies mucosas de mamíferos.^[17] Nos seres humanos é considerada saprófita na nasofaringe e trato intestinal^[17, 18], a taxa de deteção em amostras de fezes varia entre 5 a 38%, enquanto na nasofaringe varia entre 1 a 6%. Já em ambiente hospitalar as taxas são mais elevadas, encontrando-se em doentes hospitalizados taxas de 77% nas fezes, 19% na faringe, e 42% nas mãos.^[17]

A elevada taxa de colonização da *Klebsiella pneumoniae* nosocomial parece estar mais associada ao uso indiscriminado de antibióticos, do que a fatores associados à prestação de cuidados de saúde, afetando principalmente doentes que se encontram na UCI e unidades neonatais.^[17, 19]

De acordo com as estatísticas do Relatório Nacional de Prevalência de Infecção de 2009, a *Klebsiella pneumoniae* reporta um isolamento de 6,1% nas infecções comunitárias e 7,9% nas infecções nosocomiais.^[20] É responsável por provocar Infecção do Trato Urinário (ITU), infecção de feridas, pneumonia, bacterémia e septicémia.^[17, 21, 22]

Relativamente à ITU, pode ser adquirida a nível da comunidade ou a nível hospitalar. Das infecções adquiridas na comunidade a *Klebsiella pneumoniae* é o segundo agente causador, logo a seguir à *Escherichia coli*. Nas infecções adquiridas a nível hospitalar a *Klebsiella pneumoniae* surge como agente etiológico em cerca de 6 a 15% dos casos.^[23]

A nível pulmonar, a *Klebsiella pneumoniae* é considerada uma importante causa de pneumonia adquirida na comunidade em pessoas idosas. Estudos realizados na Malásia e no Japão estimam que a taxa de incidência em pessoas idosas seja de 15-40%, já nos Estados Unidos da América (EUA), estes valores são um pouco diferentes. Pessoas com alcoolismo são a principal população de risco, e constituem 66% da população afetada por esta doença. As taxas de mortalidade rondam os 50%.^[15]

Nas infecções sanguíneas é considerada como o segundo agente causador dentro das Gram negativo e geralmente surgem após uma infecção do trato gastrointestinal, do trato respiratório ou uma complicação urinária, embora, ocasionalmente possam surgir sem uma fonte definível.^[24, 25]

1.3 Patogenicidade

A patogenicidade define-se como a capacidade que uma bactéria tem de causar doença. A *Klebsiella pneumoniae* possui cinco fatores de virulência que contribuem para a sua patogenicidade, tal como mostra a figura 1.^[17]

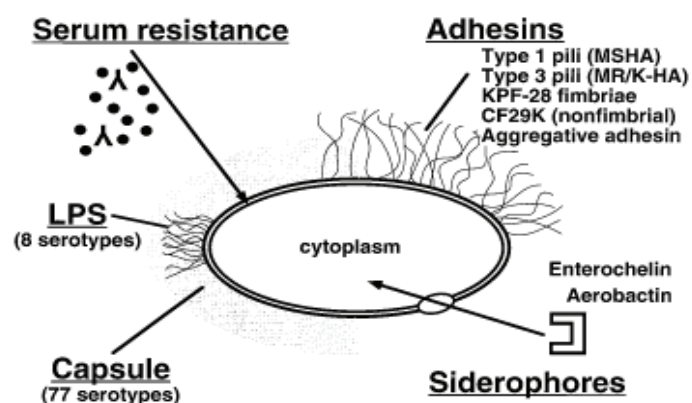


Figura 1. Representação esquemática dos fatores de virulência da *Klebsiella pneumoniae*.^[17]

1.3.1 Cápsula

A cápsula extracelular é essencial para a sua virulência.^[19] Os seus constituintes formam uma camada espessa que a protegem contra a fagocitose pelos granulócitos polimorfonucleares, por outro lado, também a protegem da morte através de fatores séricos bactericidas, via cascata mediada pelo complemento.^[17, 19]

1.3.2 Lipopolissacarídeo

O Lipopolissacarídeo (LPS) é constituído pelo lípido A, conhecido por ser a endotoxina das bactérias Gram negativo e responsável pela ativação das proteínas de fase aguda e resposta inflamatória.^[3]

1.3.3 Adesinas

O primeiro passo no processo infeccioso é aproximação do microrganismo à superfície mucosa da célula hospedeira. As propriedades adesivas são geralmente mediadas pelas fímbrias.^[17] As fímbrias são projeções filamentosas na superfície da bactéria que medeiam a ligação do microrganismo às células, nomeadamente do trato respiratório, gastrointestinal e urinário.^[19]

1.3.4 Efeito bactericida do soro

O efeito bactericida do soro é um mecanismo de defesa do hospedeiro mediado principalmente pelas proteínas do complemento. Após ativação da cascata do complemento, as proteínas acumulam-se formando um complexo de ataque ao microrganismo invasor. Em resposta a esta defesa do hospedeiro os microrganismos patogénicos desenvolvem estratégias para combater este efeito bactericida.^[17]

O mecanismo de resistência sérica ainda é desconhecido, no entanto duas hipóteses foram propostas. Os polissacarídeos da cápsula podem cobrir e mascarar os LPS subjacentes exibindo uma estrutura de superfície diferente que não é ativada pelo complemento. A outra hipótese consiste na inibição do complexo de ataque à membrana, evitando danos na membrana e morte bacteriana.^[17]

1.3.5 Sideróforos

Os sideróforos são substâncias secretadas pelos microrganismos, com elevada afinidade para o ferro tendo a capacidade de captar as proteínas carregadas, para o interior da bactéria.^[19]

O ferro é essencial para o crescimento das bactérias, funcionando como um catalisador *redox* em proteínas que participam nos processos de transporte de oxigénio e eletrões.^[17]

1.4 Resistência aos Antibióticos

O aparecimento das resistências é uma consequência do uso dos antibióticos. Por um lado são essenciais no tratamento de infeções, por outro lado, o seu uso indevido pode trazer consequências graves em termos de aparecimento de resistências. Existem inúmeros fatores que podem contribuir para este aumento de resistências, como mau diagnóstico do agente etiológico; utilização inapropriada de antibióticos; utilização de antibióticos em alimentos e na veterinária; falta de informação adequada, nomeadamente, sobre a utilização correta destes e a importância da adesão à terapêutica.^[26]

Existem diversas formas pelas quais os microrganismos podem introduzir, manter ou disseminar as resistências, nomeadamente em instituições de saúde. Sendo: introdução de microrganismos resistentes numa nova população, onde não existia resistência; aquisição de resistência de algumas estirpes através de mutações genéticas em reservatórios com alta concentração de microrganismos (por exemplo abscessos); aquisição de resistências através de transferência de material genético; emergência de resistência induzida por seleção direta, através de prescrição antibiótica; seleção de uma pequena subpopulação resistente aos microrganismos; disseminação de microrganismos com resistência adquirida devido a procedimentos sem eficácia no que diz respeito ao controlo de infeções.^[27]

1.4.1 Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência podem ter base genética (intrínseca ou adquirida) ou bioquímica.^[26] Em relação à **resistência intrínseca** é aquela que ocorre naturalmente, é uma característica genética transmitida em todas as gerações.^[28] Um exemplo é a resistência natural da *Klebsiella spp* à ampicilina.^[3, 29, 30]

A **resistência adquirida**, do ponto de vista clínico é mais importante devido à possibilidade de propagação dos genes de resistência a uma população bacteriana.^[2] Ocorre quando uma bactéria que anteriormente era sensível a um determinado antibiótico, passa a desenvolver resistência através de mutações ou aquisição de genes de resistência por conjugação, transformação ou transdução.^[28]

Os **mecanismos bioquímicos** podem atuar isoladamente ou em combinação e são os que permitem às bactérias resistir ao efeito bacteriolítico dos antibióticos β -lactâmicos. Baseiam-se em quatro mecanismos:^[3]

(1) Inativação enzimática do fármaco que consiste na interação de enzimas que hidrolisam o anel β -lactâmico, inativando o antibiótico. As β -lactamases dependendo da sua especificidade podem ser chamadas de penicilinases, carbapenemases e cefalosporinases. A produção de β -lactamases é o mecanismo que mais contribui para a resistência bacteriana aos β -lactâmicos.^[2, 3]

(2) Modificação das *Penicillin Binding Protein* (PBP) pela união dos β -lactâmicos às PBPs exercendo a sua ação, no entanto mutações nos genes produtores, recombinações homólogas entre genes de PBPs ou a síntese de novas PBPs com pouca afinidade para os β -lactâmicos, podem conferir resistência a estes antibióticos.^[2, 3]

(3) Alteração da permeabilidade pelas bactérias Gram negativo que têm a capacidade de restringir a entrada de moléculas hidrofílicas através da sua membrana externa. Esta membrana é composta por uma membrana assimétrica de fosfolípidos, proteínas e polissacarídeos e fornece uma barreira eficaz contra os agentes antimicrobianos. As porinas são proteínas que permitem a difusão de produtos hidrofílicos para dentro da célula. Os antibióticos tais como β -lactâmicos utilizam este percurso para atravessar a membrana e atingir o espaço periplasmático. Assim, a perda de função das porinas leva à diminuição da suscetibilidade e consequentemente resistência aos antibióticos.^[2, 3]

(4) Bombas de efluxo são proteínas de transporte dependentes de energia que bombeiam substâncias tóxicas para o exterior, tais como os antibióticos. Assim, o antibiótico não atinge a concentração celular necessária para desempenhar a sua ação.^[2, 3] São utilizadas tanto pelas bactérias Gram negativo como pelas Gram positivo. Encontram-se divididas em cinco famílias, das quais as *Resistance-Nodulation-Division* (RND) e *Multidrug And Toxic compound Extrusion* (MATE) predominam nas bactérias Gram negativo.^[2, 3]

1.4.2 β -lactamases

A produção das β -lactamases é o fator de maior contribuição para a resistência das bactérias Gram negativo aos β -lactâmicos.^[31]

As β -lactamases são enzimas plasmídicas ou cromossômicas que têm a capacidade de hidrolisar o anel β -lactâmico, provocando a inativação do antibiótico.^[3, 31, 32] A primeira β -lactamase foi identificada numa *Escherichia coli* mesmo antes da utilização da penicilina na prática clínica.^[3, 33, 34]

As β -lactamases podem permanecer no espaço periplasmático ou serem libertadas para o exterior, atacando posteriormente o antibiótico.^[3, 34] Estas, dependendo da especificidade podem ser denominadas como penicilinases (que hidrolisam as penicilinas), cefalosporinases

(hidrolisam as cefalosporinas) ou carbapenemases (hidrolisam os carbapenemos).^[3] No final de 2009 já tinham sido identificadas em isolados clínicos cerca de 890 tipos de β -lactamases.^[35]

A primeira β -lactamase mediada por um plasmídeo em bactérias Gram negativo foi a TEM-1, descrita em 1960 na Grécia em que a sua designação TEM deriva do nome da doente onde foi isolada, *Temoniera*.^[3, 33, 34] Após o seu isolamento, rapidamente foi disseminada em todo o mundo encontrando-se atualmente em espécies diferentes da família das *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Pseudomonas aeruginosa*.^[33] A segunda β -lactamase mais comum foi a *Sulphydryl Variable* (SHV-1), que é codificada nos cromossomas da maioria dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* e mediada por plasmídeos em *Escherichia coli*.^[33]

Nos últimos anos, novos antibióticos têm sido desenvolvidos para combater a ação hidrolítica das β -lactamases, no entanto devido à pressão exercida por estas novas classes de β -lactâmicos novas variantes de resistência foram encontradas. Uma dessas novas classes foi as oximinocefalosporinas ou cefalosporinas de terceira geração que foram vastamente utilizadas no combate de infeções graves provocadas pelas bactérias Gram negativo na década de 1960. Da resistência a estes antibióticos de largo espectro surgiram as novas β -lactamases denominadas de ESBL.^[33]

1.4.2.1 Classificação das β -lactamases

A denominação das β -lactamases embora um pouco confusa, é designada tendo em conta algumas características; nome do doente em que foram isolados (TEM); propriedades bioquímicas (*Cefotaxime* (CTX)); substrato (“*Oxacillin-hydrolyzing*” (OXA)), e nome do hospital em que foram isolados (*Miriam Hospital* (MIR)).^[3]

As β -lactamases podem ser agrupadas tendo em conta duas classificações. Uma delas baseia-se nas características bioquímicas e funcionais das enzimas (**classificação de *Bush-Jacoby-Medieros***) e a outra baseia-se na estrutura molecular (**classificação de *Ambler***).^[3, 34]

A classificação funcional é de extrema importância uma vez que permite ao médico e ao microbiologista um melhor diagnóstico laboratorial já que considera revelantes os inibidores das β -lactamases e os substratos β -lactâmicos.^[11] Tem por base a especificidade do substrato e o perfil de inibição da enzima sendo dividida em grupos (1-4) e subgrupos (a-f). De acordo com esta classificação a maioria das ESBL pertencem ao grupo 2b.^[34]

A classificação de *Ambler* divide as β -lactamases em categorias de A-D, em que as classes A, C e D incluem as serino- β -lactamases, com serina no centro ativo e as da classe B englobam as MBL, com zinco no centro ativo em vez de serina, tendo a capacidade de degradar os carbapenemos.^[3, 35]

Recentemente foi proposta uma nova classificação onde a classe funcional 2b passaria a designar-se “ESBLs classe A (ESBLA)”, as AmpC mediadas por plasmídeos e ESBLs-OXA passariam a designar-se por ESBLM, havendo a possibilidade de subdivisão em ESBLM-C (classe

C; AmpC mediadas por plasmídeos) e ESBLM-D (classe D; ESBLs-OXA) e por fim ESBLCARBA englobaria ESBL com atividade hidrolítica contra o imipenem. Segundo o autor esta proposta não se destina a substituir mas sim complementar as anteriores com o intuito de beneficiar os profissionais de saúde no controle de infecções favorecendo uma melhor compreensão na inter-relação entre β -lactamases clinicamente importantes e adaptação de uma melhor terapia empírica, bem como, determinar o impacto clínico e económico de transmissão das β -lactamases.^[36] Contudo esta nova proposta não foi bem aceite, tendo sido revogada.^[37]

1.4.2.2 Inibidores das β -lactamases

Os inibidores das β -lactamases são o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam. Estes inibidores são reconhecidos como substratos pelas β -lactamases, ligam-se por ligações covalentes ficando irreversivelmente ligados.^[3]

1.4.3 β -lactamases de espectro alargado (ESBLs)

A introdução das cefalosporinas de terceira geração na prática clínica foi um dos grandes avanços na luta contra a resistência bacteriana mediada pelas β -lactamases.^[11, 38] Para além de serem menos nefrotóxicas que outros antibióticos, foram uma grande resposta no combate da propagação e aumento da prevalência das β -lactamases em diversos microrganismos. Contudo rapidamente produziram versões resistentes.^[11]

A sua maior incidência é na UCI, dado ao grande consumo destas cefalosporinas.^[3] Em 2003 nos EUA 20,6% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* provenientes de doentes da UCI eram resistentes às cefalosporinas de terceira geração.^[39]

A primeira ESBL capaz de hidrolisar estes antibióticos foi isolada em 1983.^[3, 40] Sabe-se que a *Klebsiella pneumoniae* é considerada o principal agente de produção de ESBL.^[34] Estas enzimas pertencem à classe A ou D pela classificação de *Ambler* ou ao subgrupo 2be ou 2b pela classificação de *Bush-Jacoby-Medeiros*.^[11, 40] Com exceção das β -lactamases do tipo OXA (que pertencem à classe D) as ESBL pertencem à classe A e são capazes de hidrolisar as penicilinas, cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração bem como os monobactams. Apesar disso, são inibidas pelo ácido clavulânico (inibidor das β -lactamases), cefamicinas e carbapenemos.^[11]

A distinção entre as ESBL e as β -lactamases do tipo AmpC (grupo 1) é que têm as cefalosporinas de terceira geração como substrato, mas não são inibidas pelo ácido clavulânico. Em geral a cefepima (cefalosporina de quarta geração) é útil contra os microrganismos produtores de β -lactamases do tipo AmpC.^[5, 11]

A maioria das ESBL deriva de uma mutação pontual no centro ativo das clássicas β -lactamases TEM-1, TEM-2 e SHV-1. Esta mutação faz divergi-las em um ou em vários aminoácidos das progenitoras, resultando numa mudança de atividade das ESBL, de modo a conseguirem hidrolisar as cefalosporinas de terceira geração ou mesmo o aztreonamo.^[3, 11]

A TEM-1 tem a capacidade de conferir resistência à ampicilina, penicilinas e cefalosporinas de primeira geração, mas não tem atividade contra as oximinocefalosporinas. O ácido clavulânico consegue exercer a sua inibição.^[11, 33, 34, 41] TEM-2 é um derivado da TEM-1 e difere apenas numa única substituição de aminoácidos (lisina por glutamina), alterando o ponto isoelétrico, mas não o perfil do substrato.

Cada ESBL do tipo TEM possui um perfil de substrato ligeiramente diferente o que permite que cada ESBL possa hidrolisar uma cefalosporina de amplo espectro de forma mais eficiente do que outra.^[41] Muitas ESBLs foram isoladas em todo o mundo, no entanto devido às dificuldades na deteção das ESBL é difícil determinar a verdadeira prevalência dos microrganismos produtores e definir quais as mais importantes.^[34, 41]

A sua incidência pode variar com área onde são isolados, sabe-se por exemplo que a TEM-3 é mais comum em França enquanto as TEM-10, TEM-12 e TEM-26 são mais prevalentes nos EUA.^[42]

As β -lactamases ESBL do tipo SHV e TEM são conhecidas por provocar infeções hospitalares graves. Como fatores de risco para aquisição destas bactérias consideram-se: tempo de internamento, gravidade da doença, exposição anterior a outros antibacterianos, cateterização urinária ou arterial, intubação, entre outros.^[31]

São conhecidas mais de 150 β -lactamases do tipo TEM e mais de 50 do tipo SHV-1. As que degradam mais facilmente a ceftazidima são denominadas por ceftazimidases enquanto, as que possuem mais facilidade para degradar a cefotaxima pertencem à família CTX-M.^[3]

As CTX-M encontram-se divididas em cinco grupos filogenéticos e têm cerca de 99% de homologia com as β -lactamases de *Kluyvera ascorbata*.^[3]

Outro grupo bastante heterogéneo são as ESBLs da família OXA, que possuem capacidade hidrolítica contra oxacilina e cloxacilina, mas são fracamente inibidas pelo ácido clavulânico. Conferem resistência à ceftazidima e são maioritariamente encontradas em *Enterobacteriaceae* e nas *Pseudomonas aeruginosas*.^[3]

A deteção laboratorial das ESBL é difícil quando coexistem outros mecanismos de resistência, tais como alteração de porinas e AmpC. Segundo o *National Committee for Clinical Laboratory Standard* (NCCLS), uma estirpe que indicia ESBL tem que apresentar sinergismo entre as cefalosporinas da terceira geração e o ácido clavulânico ou apresentar Concentração Mínima Inibitória (CMI) > 2 μ g/ml para as oximinocefalosporinas.^[3] Sempre que haja suspeita de ESBL a sua presença deve ser confirmada pelos testes de sinergismo entre a cefotaxima e ceftazidima com o ácido clavulânico (método dos discos) ou pelas tiras de E teste de oximinocefalosporinas com e sem ácido clavulânico. (*Etest*®).

Mais práticos são os sistemas automáticos (*Vitek*) que já incluem cefotaxima+ácido clavulânico e ceftazidima+ácido clavulânico.^[3]

Também podem ser utilizadas técnicas de biologia molecular, nomeadamente técnicas de amplificação e sondas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN).^[3]

1.4.4 β -lactamases do tipo AmpC

A primeira sequência de um gene de AmpC foi isolada numa *Escherichia coli* em 1981, pertencem à classe C da classificação de Ambler e ao grupo 1 da classificação de Bush et al.^[5]

São designadas de cefalosporinas, mas possuem a capacidade de hidrolisar a maioria dos β -lactâmicos, com exceção dos carbapenemos e da cefoxitina que são indutores fortes das β -lactamases do tipo AmpC.^[3]

As β -lactamases do tipo AmpC são consideradas cromossómicas indutíveis encontradas em algumas espécies de *Enterobacteriaceae*, a indução de AmpC pelos β -lactâmicos envolve a ligação do antibiótico às PBP.^[3, 5] Microrganismos como a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Salmonella spp* são conhecidos como não exprimirem este tipo de β -lactamases, mais aos quais lhes foram transferidos. São menos comuns que as ESBLs, mas encontram-se espalhadas por todo o mundo. É frequente a existência no mesmo microrganismo de β -lactamases plasmídicas como a TEM-1 e β -lactamases AmpC, tornando a deteção laboratorial difícil.^[3, 5] Técnicas de biologia molecular já permitem detetar AmpC plasmídicas e cromossómicas.^[3]

1.4.5 Carbapenemases

As carbapenemases são β -lactamases que para além de possuírem a capacidade de hidrolisar as penicilinas, cefalosporinas e monobactams têm a capacidade de hidrolisar os carbapenemos. São responsáveis por causar infeções graves em que o tratamento com os carbapenemos é ineficaz.^[43] As carbapenemases são membros da classe A, B e D da classificação de Ambler e distinguem-se pelo seu mecanismo de hidrólise que apresentam. As da classe A e D têm um mecanismo de hidrólise à base de serina enquanto as da classe B, MBL contêm iões zinco no centro ativo.^[3, 43]

As carbapenemases da classe A incluem as “Not Metalloenzyme Carbapenemase” (NMC), “Imipenem-hydrolyzing β -lactamase” (IMI), “*Serratia Marcescens Enzyme*” (SME), “*Guiana Extended Spectrum*” (GES) e as enzimas KPC. Hidrolisam com mais eficácia os carbapenemos e são inibidas pelo ácido clavulânico, exceto a SME. Destas, as carbapenemases KPC são as mais prevalentes encontrando-se principalmente em plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae*.^[14, 43] O primeiro membro da família KPC foi descoberto num isolado clínico em 1996 nos EUA.^[13, 14, 43, 44]

Compreendem dez variantes que diferem umas das outras por uma a três substituições de aminoácidos (KPC-2 para KPC-11) e podem ser encontradas em diferentes *Enterobacteriaceae*.^[14]

As MBLs são caracterizadas pela capacidade de hidrolisar os carbapenemos e pela sua resistência aos inibidores das β -lactamases, além de hidrolisarem os carbapenemos, as cefalosporinas e penicilinas também sofrem hidrólise, no entanto o aztreonamo está livre dessa hidrólise. O seu mecanismo depende da interação dos β -lactâmicos com íons zinco no centro ativo resultando na característica distintiva de sofrerem inibição por parte do *Ethylenediaminetetraacetic Acid* (EDTA), um quelante de íons metálicos.^[3, 43] As mais revelantes são do tipo “*Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*” (VIM), OXA, “*Sao Paulo metallo- β -lactamase*” (SPM) e “*Active on imipenem*” (IMP). O primeiro membro da família IMP foi encontrado na Europa em *Acinetobacter baumannii* que produziu uma enzima relacionada a IMP-2. A VIM foi isolada em *Pseudomonas aeruginosa* na Itália pela primeira vez com a identificação da VIM-2 em França e Portugal. As carbapenemases tipo OXA têm um fraco poder hidrolítico sobre os carbapenemos o que as diferencia das outras carbapenemases.^[3, 43]

Novas carbapenemases como a *New Delhi metallo-beta-lactamase* (NDM-1) têm sido descobertas, é um novo tipo de MBL e foi descrita em 2009 num doente sueco de origem Indiana. O gene que codifica a NDM-1 encontra-se localizado em diferentes plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* e são facilmente transferíveis. Após o primeiro caso detetado outros têm sido detetados, esta carbapenemase confere resistência a todos os antibióticos testados, com exceção da colistina.^[45]

2. Justificação e objetivos

2.1 Justificação do estudo

Em Portugal há elevadas taxas de resistências aos antibióticos, como tal é de extrema importância que as instituições prestadoras de cuidados de saúde conheçam o perfil de resistência das bactérias isoladas e a prevalência de determinadas estirpes denominadas multirresistentes de modo a facilitar a administração empírica de substâncias antimicrobianas e estabelecer política cuidada de utilização de antibióticos. Na impossibilidade de fazer o estudo para todas as bactérias isoladas, foi selecionada a *Klebsiella pneumoniae* por estar entre as mais prevalentes.

Tendo em conta tudo o que foi mencionado anteriormente e dado que em Portugal são poucos os estudos sobre as resistências da *Klebsiella pneumoniae*, torna-se de extrema importância realizar um estudo que permita conhecer as prevalências regionais da *Klebsiella pneumoniae*, bem como o seu perfil de resistência aos antibióticos.

Assim, este trabalho pretende alertar para esta problemática, sensibilizando a população e os profissionais de saúde para a utilização dos antibióticos de forma mais racional.

2.2 Objetivo geral

Estudar o padrão de resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos em amostras processadas no SPC do CHCB.

2.3 Objetivos específicos

- Determinar a frequência de *Klebsiella pneumoniae*, quanto à proveniência (internamento/ambatório) e tipo de amostra biológica (sangue, urina, expectoração, pus e outros produtos biológicos);
- Determinar a taxa de prevalência de produção de ESBLs;
- Comparar o perfil global de resistência dos isolados produtores de ESBLs com os não produtores;
- Inferir sobre a utilização dos antibióticos considerados de primeira linha no tratamento empírico de infecções por *Klebsiella pneumoniae*.

3. Material e métodos

3.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo onde se incluíram todas as amostras positivas para a *Klebsiella pneumoniae* processadas no SPC do CHCB no período compreendido entre Janeiro de 2010 a Dezembro de 2013.

3.2 Amostra

Após prévia autorização do CA, da Comissão de Ética e da Direção do SPC do CHCB, procedeu-se à seleção da amostra.

Foram incluídas neste estudo todas as amostras de *Klebsiella pneumoniae*, provenientes dos vários serviços hospitalares e consulta externa. Foi utilizada a carta de identificação de Gram negativo e respetiva carta de suscetibilidade aos antibióticos para Gram negativo (AST-

N192), utilizadas em conjunto com o sistema automático Vitek® 2 *Compact* e o seu programa *Expert*, AES™.

3.2.1 Identificação bacteriana e suscetibilidade aos antibióticos

Após receção das amostras no laboratório, estas foram semeadas em meios de cultura selecionados de acordo com as normas da seção de microbiologia do SPC e incubados num período de 24h a 35°C. A identificação bacteriana dos isolados foi efetuada atendendo às características morfológicas das colónias, coloração de Gram e carta de identificação de Gram negativo Vitek®2 *Compact*.

A carta de identificação de Gram negativo é utilizada para a identificação automática de bacilos Gram negativo fermentadores e não fermentadores com base num conjunto de testes bioquímicos. Por sua vez, a carta de suscetibilidade é utilizada para a determinação da sensibilidade de Gram negativo com base no cálculo da CMI a antibióticos selecionados (Tabela 1), em concentrações variadas.

Das colónias isoladas foram preparadas suspensões bacterianas (em solução salina estéril), com uma concentração entre 0,55 a 0,65 da escala *McFarland*. Da suspensão preparada, foram transferidos 145 µl para a preparação de uma nova suspensão. Foi inserida a carta de antibiograma na suspensão diluída e a carta de identificação de Gram negativo na suspensão inicial (concentrada).

As cartas são posteriormente cheias, seladas e coladas na câmara de leitura/incubação do aparelho. No fim do ciclo de incubação, as informações sobre a identificação bacteriana e sensibilidade antimicrobiana (CMI e Interpretação) são apresentadas.

Tabela 1. Antibióticos que compõe a carta de suscetibilidade para Gram negativo (AST-N192).

Antibióticos	
Ampicilina	Meropenem
Amoxicilina/Ácido clavulânico	Amicacina
Piperaciclina/Tazobactam	Gentamicina
Cefalotina	Tobramicina
Cefuroxima	Ciprofloxacina
Cefuroxima Axetil	Levofloxacina
Cefotaxima	Nitrofurantoína
Ceftazidima	Trimetoprim/Sulfametoxazol
Ertapenem	

3.2.2 Controlo de qualidade

Foi executado um controlo de esterilidade da solução salina, inoculando uma placa de Gelose Sangue, que após 24h de incubação, verificou-se ausência de crescimento bacteriano. Foram, também, testadas estirpes padrão *American Type Culture Collection* (ATCC), conforme as recomendações do fabricante.

3.3 Tratamento estatístico

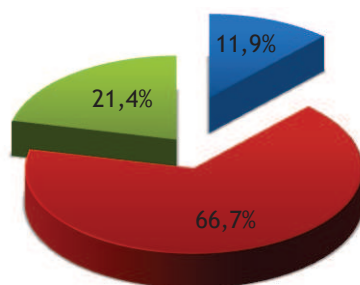
Os resultados foram analisados recorrendo ao programa *Microsoft Office Excel 2007*, programa também utilizado para a realização das tabelas e gráficos.

4. Resultados e discussão

4.1 Caraterização da amostra

Entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2013 foram isoladas 4955 bacilos Gram negativo, dos quais 591 *Klebsiella pneumoniae* (11,9%), sendo a *Escherichia coli* o isolado mais comum com cerca de 3304 (66,7%) (Gráfico 1).

Estes resultados assemelham-se ao estudo realizado por Tonkic *et al* (2005) na Croácia, do qual resultou uma frequência de isolamento para *Klebsiella pneumoniae* de 11,6% e para *Escherichia coli* de 60,5%.^[46] Noutro estudo feito por Nijssen *et al* (2004) a frequência de isolamento foi inferior, sendo de 4,3% para a *Klebsiella pneumoniae* e 18,5% para a *Escherichia coli*.^[47]



■ *Klebsiella pneumoniae* ■ *Escherichia coli* ■ Outras Enterobacteriaceae

Gráfico 1. Incidência dos isolados de *Enterobacteriaceae*.

A distribuição da amostra em estudo por proveniência revela que 57,5% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* provieram do internamento, e 42,2% provieram do regime de ambulatório. Em relação às especialidades de internamento, os serviços que mais contribuíram para a composição da amostra, foram o Serviço Medicina (21%), UCI (11,8%) e o Serviço de Cirurgia (6,4%), como mostra o gráfico 2.

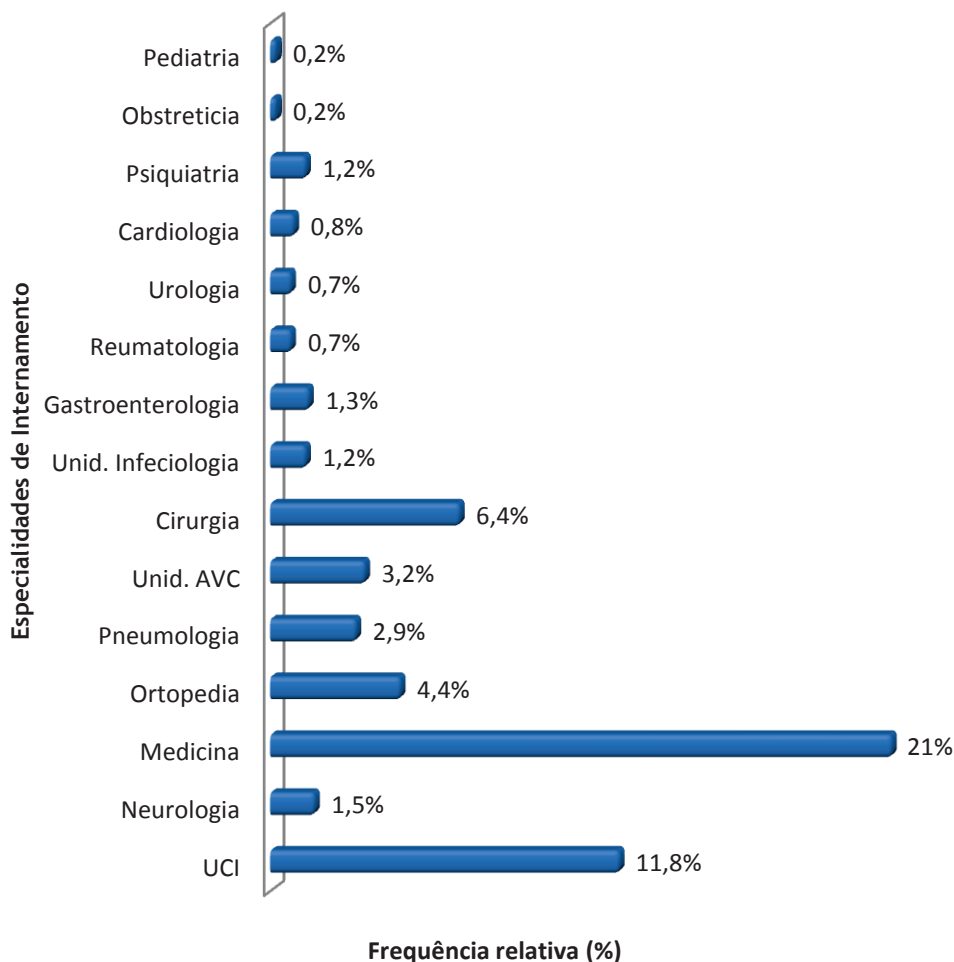


Gráfico 2. Distribuição dos isolados por especialidades de internamento.

Vários estudos demonstram que a UCI é a especialidade de internamento com as maiores taxas de infeção.^[39, 48, 49] Possivelmente a maior prevalência no Serviço de Medicina encontrada neste estudo possa ser devido à transferência de doentes provenientes da UCI.

Analisando a distribuição de *Klebsiella pneumoniae* por produto biológico, revela que os principais sítios de isolamento foram urina 61,4%, expetoração 18,3%, sangue 12,5%, pus 5,7%, e como se pode observar no gráfico 3, outros produtos foram analisados correspondendo estes a 2% dos isolados totais.

Estes resultados vão de acordo com a literatura, em que os locais mais comuns de infeções provocadas por *Klebsiella pneumoniae* são o trato urinário e o trato respiratório.^[9]

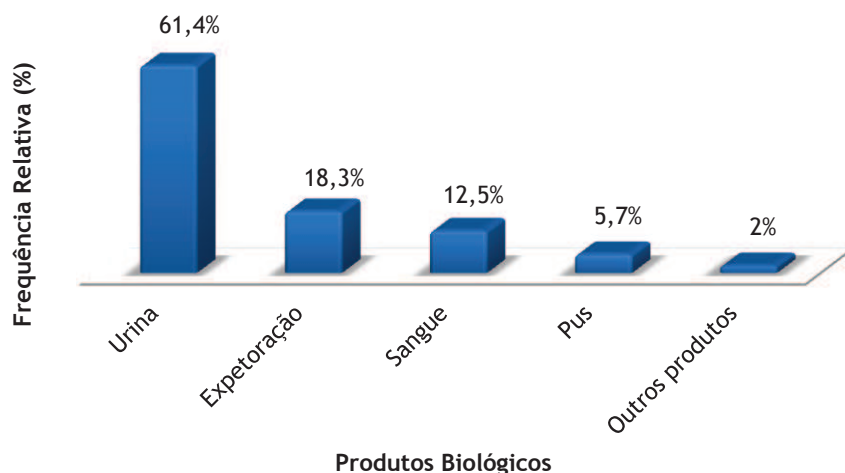


Gráfico 3. Distribuição dos isolados por produto biológico.

4.1.1 Prevalência de estirpes de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL-

A prevalência de estirpes de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL no CHCB foi de 10,2% (60/591 isolados) (Gráfico 4).

Segundo um estudo europeu realizado em 2011, sobre a prevalência das ESBL na Europa revela que a prevalência varia de acordo com o país sendo de 30% na Itália, 48,5% na Turquia e 23,2% em Portugal.^[47] Resultados de um outro estudo realizado por Kuo *et al* (2007) em Taiwan entre 2000 e 2005 mostram que dos 274 isolados de *Klebsiella pneumoniae*, 78 eram produtores de ESBL, com prevalência de 28,4%.^[50]

Em Portugal, num estudo sobre a caracterização molecular das ESBL na zona Minho num período de dois anos revelou que 30,6% das *Klebsiella pneumoniae* expressavam ESBLs.^[51] Em Espanha valores semelhantes foram encontrados em que a produção de β -lactamases para a *Klebsiella pneumoniae* foi de 29,2%.^[52] Esta diferença de resultados pode dever-se a fatores como tamanho da amostra e variações geográficas.

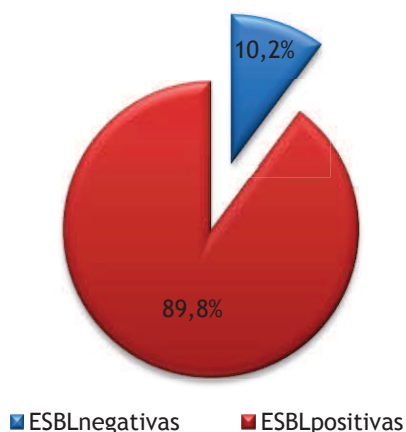


Gráfico 4. Distribuição dos isolados produtores de ESBL e não produtores.

Distribuídas por ano de isolamento a prevalência foi de 9%, 6%, 11,8% e 13,5%, respetivamente para os anos 2010,2011,2012 e 2013.

Dos isolados produtores de ESBL, constatou-se que a maioria proveio de doentes que se encontravam em regime de internamento, no entanto, como se pode observar no gráfico 5, a prevalência foi maior em regime de ambulatório, no ano 2013.

No estudo de Ferreira (2007), similarmente ao que se verifica no presente estudo nos anos 2010,2011 e 2012, a maioria dos isolados eram provenientes do internamento.^[53] Os resultados encontrados em 2013 são preocupantes, sobretudo, porque a disseminação das ESBL está a aumentar na comunidade. A automedicação e o uso de antibióticos na agricultura e na medicina veterinária são alguns dos fatores que poderão favorecer esta disseminação.^[49]

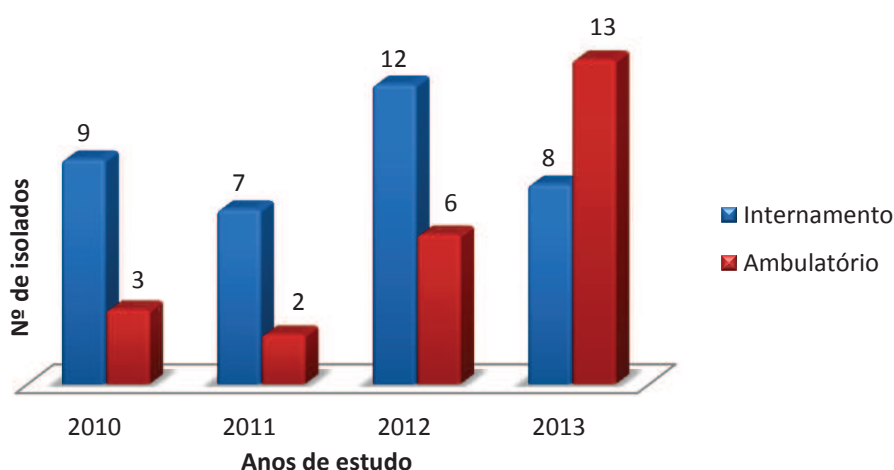


Gráfico 5. Distribuição dos isolados produtores de ESBL em regime de internamento e ambulatório.

Relativamente à prevalência de produção de ESBL por produto biológico, verificou-se que o seu isolamento foi mais frequente em amostras de urina, durante os quatro anos de estudo, o que não é de estranhar uma vez que a urina foi a amostra mais estudada. No ano 2013, pode verificar-se que ocorreu um aumento acentuado na amostra de urina que atingiu 90,5% (19 isolados). O aumento das amostras de urina deve-se provavelmente às amostras de urina provenientes do ambulatório.

De realçar que 2010 foi o único ano que obteve isolamentos de *Klebsiella pneumoniae* nas quatro amostras (urina, sangue, expetoração e pus). Não foi isolada nenhuma estirpe de *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL em outros produtos biológicos, nos quatro anos de estudo. (Gráfico 6).

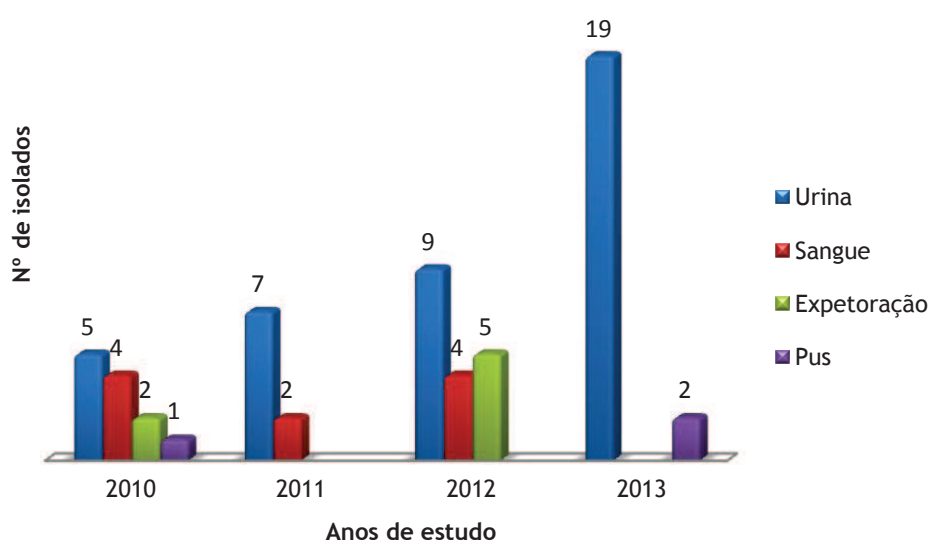


Gráfico 6. Variação da prevalência dos isolados produtores de ESBL, por produto biológico.

4.2 Perfil de resistência aos antibióticos testados para *Klebsiella pneumoniae*

Ao longo dos anos em que incidiu o estudo verificou-se que o perfil de resistência das estirpes de *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos testados foi o apresentado na tabela 2.

O antibiótico Cefuroxima Axetil não foi incorporado na análise, uma vez que o seu comportamento foi igual à Cefuroxima.

Tabela 2. Perfil de resistência aos antibióticos testados para *Klebsiella pneumoniae*.

Antibiótico	2010 (n=133) %	2011 (n=150) %	2012 (n=153) %	2013 (n=155) %
Ampicilina	100	100	100	100
Amoxicilina/Ácido Clavulânico	10,5	11,8	12,9	13,2
Piperaciclina/Tazobactam	13,2	10,6	23,5	12,7
Cefalotina	24,3	24,1	31,2	26,9
Cefuroxima	22,4	18,2	27,1	25,4
Cefotaxima	16,4	13,5	24,1	21,2
Ceftazidima	17,1	10	18,2	15,9
Ertapenem	0	0	1,3	0
Meropenem	0,8	0	0	0
Amicacina	0	0	1,3	0
Gentamicina	13,8	12,4	18,8	19
Tobramicina	16,4	11,8	21,2	19,6
Ciprofloxacina	15,8	16,5	29,4	29,1
Levofloxacina	15,8	16,5	29,4	29,1
Nitrofurantoína	21,7	24,2	39,3	36,7
Trimetoprim/Sulfametoxazol	22,4	21,8	32,4	25,9

Legenda. n: número total de isolados de *Klebsiella pneumoniae*; %: percentagem de isolados resistentes ao antibiótico testado.

Antibióticos B-lactâmicos

Todos os isolados de *Klebsiella pneumoniae* apresentaram 100% de resistência à ampicilina, o que era de esperar devido ao seu mecanismo de resistência natural. ^[29]

As taxas de resistência para a amoxicilina/ácido clavulânico foram aumentando ao longo dos quatro anos de estudo. Já o composto piperaciclina/tazobactam teve uma taxa de resistência mais acentuada (23,5%) em 2012, comparativamente aos outros anos (Tabela 2, gráfico 7).

O aumento das taxas de resistência da amoxicilina/ácido clavulânico pode ser justificado pelo aumento do seu uso no tratamento de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL com a coprodução de enzimas AmpC não inibidas pelo ácido clavulânico. ^[31, 33]

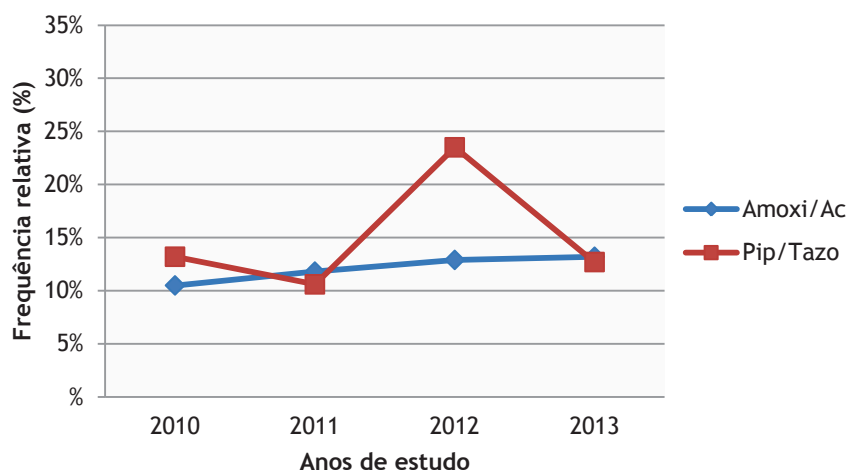


Gráfico 7. Variação das taxas de resistência para os antibióticos, amoxicilina/ácido clavulânico e piperaciclina/tazobactam.

As quatro cefalosporinas testadas apresentaram um comportamento semelhante. Assistiu-se a uma diminuição das taxas de resistências nos anos de 2010 para 2011, e de, 2012 para 2013, tendo ocorrido um aumento das mesmas no ano 2011 para 2012 (Tabela 2, gráfico 8).

Segundo a literatura, a maior problemática de resistência às cefalosporinas, nomeadamente, de terceira geração, é a produção de enzimas ESBL.^[38]

No presente estudo as taxas de resistência às cefalosporinas de terceira geração, cefotaxima e ceftazidima foram de 18,8% e 15,3%, respetivamente (Gráfico 14).

Num estudo europeu realizado em 2011, dos quais foram englobados 29 países, notificaram 30,1% dos seus isolados como resistentes às cefalosporinas de terceira geração. Comparando os vários países em estudo as suas taxas de resistência variam de 2,3% na Suécia para 81,0% para a Bulgária. Portugal no ano de 2011 encontrava-se com 35,4% dos seus isolados como resistentes às cefalosporinas de terceira geração.^[9]

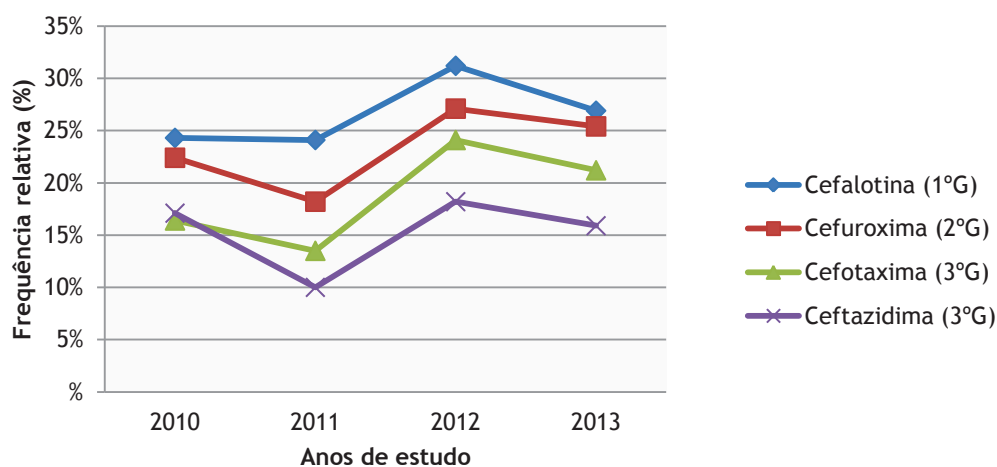


Gráfico 8. Variação das taxas de resistência para as cefalosporinas.

Os carbapenemos ertapenem e meropenem apresentaram taxas baixas de resistência ao longo dos quatro anos. No ano 2011 e 2013 apresentaram taxas de resistência nulas. O ertapenem apresentou taxa de resistência de 1,3% (2 isolados) em 2012. Por sua vez, o meropenem apresentou taxa de resistência de 0,8% (1 isolado) em 2010. (Tabela 2, gráfico 9).

O aumento da resistência à família dos carbapenemos é preocupante uma vez que estes antibióticos são considerados de reserva para o tratamento de infeções graves a nível hospitalar.^[3, 44, 54, 55]

Ao comparar os resultados obtidos no presente estudo com os resultados do estudo de Ma *et al* (2013) constatam-se algumas diferenças. Assim no referido estudo as taxas de resistência para o ertapenem foram de 3,1%, taxa superior à obtida neste estudo (0,3%). Ainda nesse mesmo estudo verificou-se que o meropenem não apresentava taxas de resistências, enquanto que, no presente estudo a taxa de resistência para o meropenem foi de 0,2%.

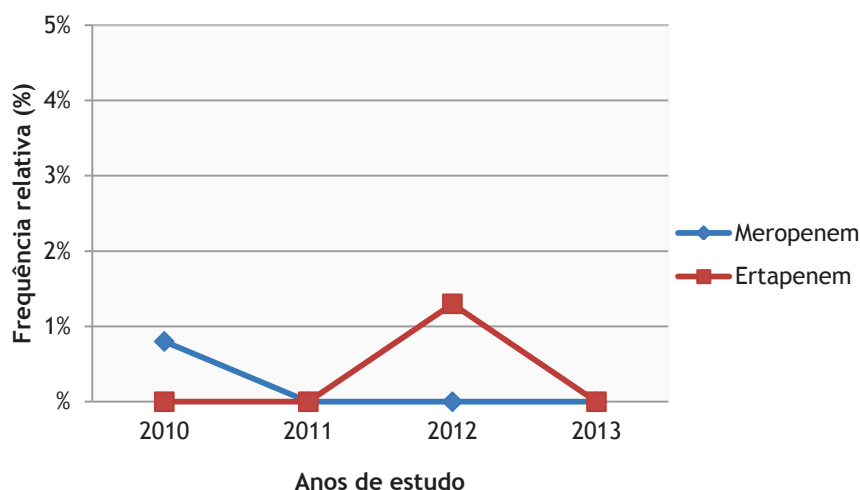


Gráfico 9. Variação das taxas de resistência para os carbapenemos.

Aminoglicosídeos

Dentro dos aminoglicosídeos, amicacina apresentou uma taxa de resistência 1,3% à *Klebsiella pneumoniae*, apenas no ano 2012. A gentamicina e tobramicina apresentaram taxas de resistência semelhantes ao longo dos quatro anos de estudo, salientando uma ligeira subida de 2011 para 2012, na gentamicina de 12,4% para 18,8% e na tobramicina de 11,8% para 21,2% (Tabela 2, gráfico 10).

Como mostram os resultados a sua resistência já se encontra exacerbada através de enzimas que modificam as moléculas destes antibióticos.^[3] A diferença de resistências em relação à gentamicina e tobramicina em comparação com a quase total suscetibilidade para a amicacina tem a ver que só as enzimas acetiltransferase e a nucleotidiltransferase inativarem este antibiótico.^[3]

Capítulo III - Padrão de resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos

O estudo publicado pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) apresenta resistências superiores ao do presente estudo com valores de 31,5% em 2011. [9]

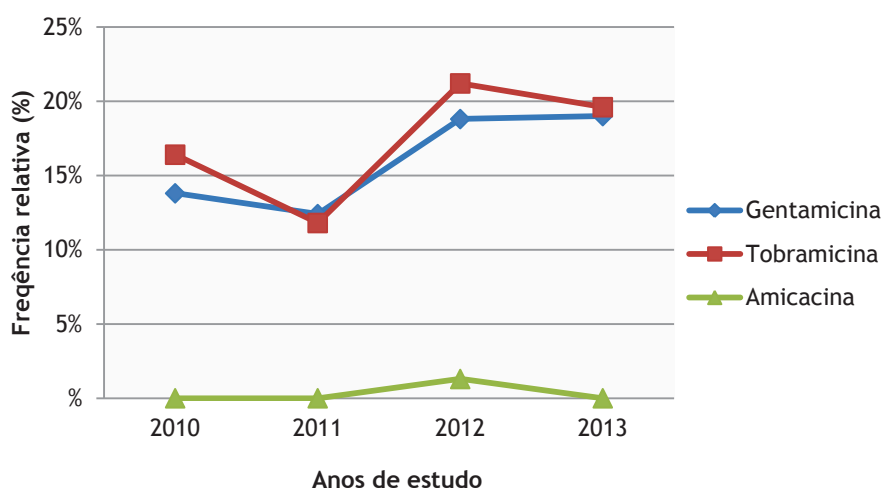


Gráfico 10. Variação das taxas de resistência para os aminoglicosídeos.

Quinolonas

As quinolonas, ciprofloxacina e levofloxacina expressaram taxas de resistência iguais, sendo de 15,8% no ano 2010, 16,5% no ano 2011, 29,4% no ano 2012 e 29,1% no ano 2013. (Tabela 2, gráfico 11). Estas resistências parecem deveras preocupantes uma vez que a ideia de serem uma excelente escolha para o tratamento das ITU, levou a prescrição abusiva e consequente aumento de resistências.

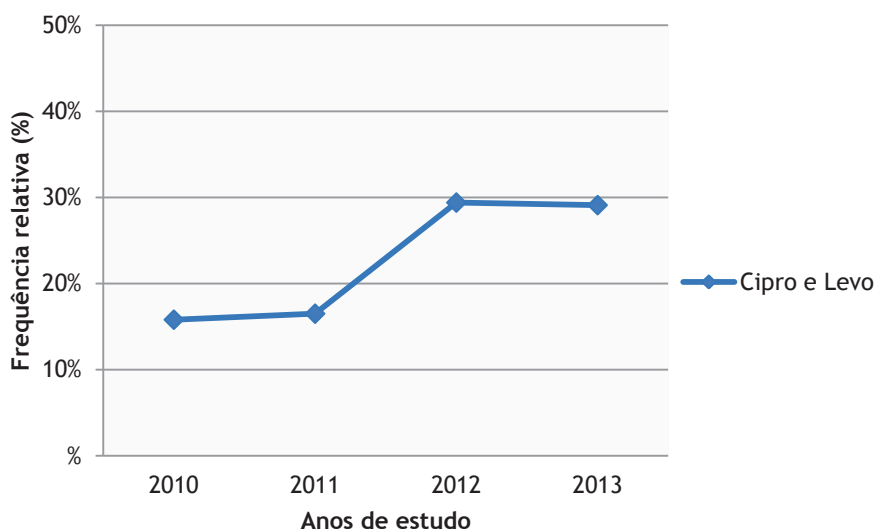


Gráfico 11. Variação das taxas de resistência para as quinolonas.

Nitrofurantoína

A nitrofurantoína foi o antibiótico que apresentou maiores taxas de resistência ao longo dos anos 2011, 2012 e 2013, tendo em 2012 chegado a apresentar a taxa de resistência mais elevada perante todos os outros antibióticos testados, com cerca de 40% (tabela 2, gráfico 12).

Este aumento das taxas de resistência pode ser devido ao seu uso generalizado como tratamento empírico no tratamento das ITU não complicadas e muitas vezes de fácil acesso, favorecendo a automedicação.^[31, 56]

Analisando o estudo de Ma *et al* (2013), verifica-se que, as taxas de resistência de *Klebsiella pneumoniae* para a nitrofurantoína são de 36,8% e 37,5% para infeções adquiridas na comunidade e infeções nosocomiais, respetivamente.^[57] Estes valores são próximos dos obtidos no presente estudo.

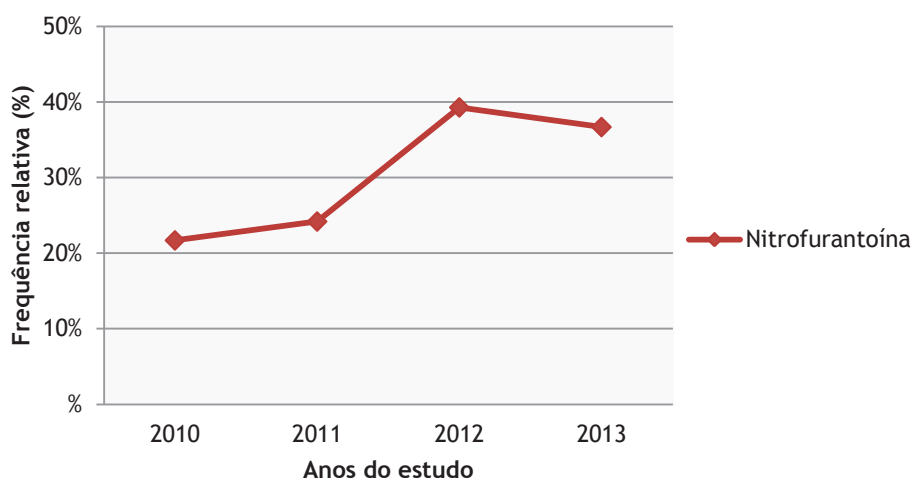


Gráfico 12 Variação das taxas de resistência para a nitrofurantoína.

Trimetropim/Sulfametoxazol

O trimetropim/sulfametoxazol apresentou uma subida superior a 10 pontos percentuais do ano 2011 para 2012, de 21,8% para 32,4%, tendo diminuído em 2013 para 25,9% (Tabela 2, gráfico 13).

Poucos são os estudos atuais para o antibiótico em questão, dado que cada vez mais a sua utilização está em desuso, tendo vindo a ser substituído pelas quinolonas.

Capítulo III - Padrão de resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos

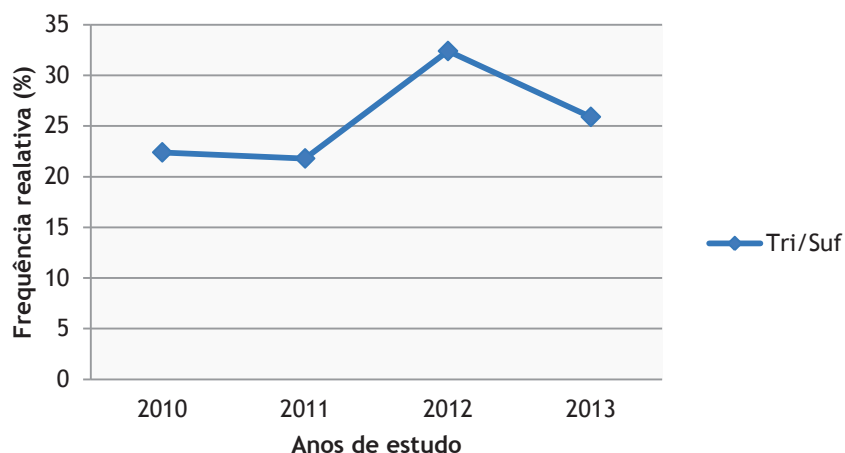


Gráfico 13. Variação das taxas de resistência para o trimetropim/sulfametoxazol.

Em termos globais, os antibióticos contra os quais foram expressas maiores taxas de resistência foram: a cefalotina (26,6%) a nitrofurantoína (30,5%), e o trimetropim/sulfametoxazol (25,6%). As menores taxas de resistência foram encontradas no ertapenem (0,3%), meropenem (0,2%) e amicacina (0,3%) (Gráfico 14).

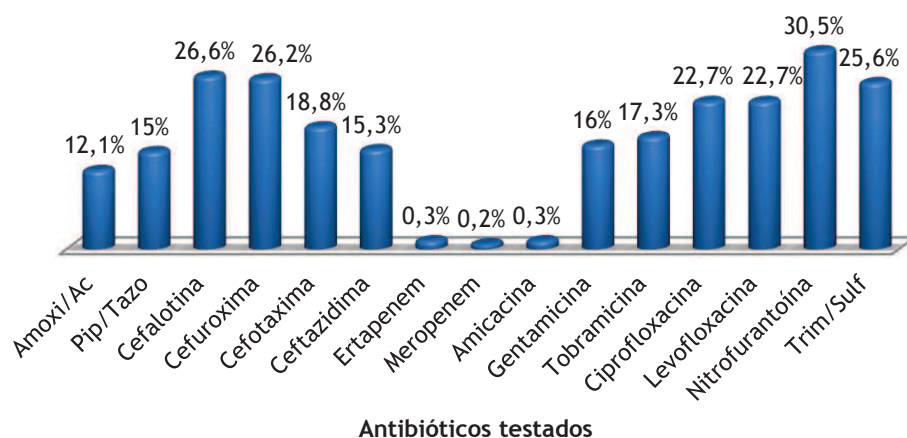


Gráfico 14. Perfil de resistência global da *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos testados.

A maioria das infecções provocadas pela *Klebsiella pneumoniae* são ITU e infecções respiratórias, iniciando-se terapêutica empírica antes do isolamento do agente patogénico, como tal é necessário ter um conhecimento dos principais agentes causadores e padrões de suscetibilidade de cada um.^[58]

Aquando da identificação correta do agente etiológico através do exame de cultural, testes de identificação e antibiogramas é necessário a seleção da terapia antimicrobiana adequada, tendo em conta o seu espectro de ação, prevalência da resistência na comunidade, duração da terapia e principais efeitos adversos.^[56]

Considerando as recomendações das *Guidelines on Urological Infections*, o tratamento empírico deve ser utilizado apenas quando as taxas de resistência são inferiores a 20% para o antibiótico em questão.^[59]

Assim, tenho em conta o descrito na *guideline*, os antibióticos que apresentaram taxa de resistência superior a 20% foram as cefalosporinas (cefalotina com 26,6% e a cefuroxima com 26,2%), as quinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina ambas com 22,7%), sulfametoxazol/tripmetropim com 25,6% e a nitrofurantoína com 30,5%. Portanto o uso destes antibióticos na terapêutica empírica das ITU deve ser utilizado com algum cuidado, para evitar mudanças na prescrição.

4.3 Avaliação das β -lactamases resistentes aos carbapenemos

No presente estudo foram encontradas duas estirpes resistentes ao ertapenem e uma estirpe ao meropenem.

Estes resultados sugerem a realização de estudos de prevalência e caracterização de carbapenemases em paralelo com os estudos sobre ESBL. A produção de β -lactamases, nomeadamente MBL, associada à perda das porinas específica de carbapenemos, pode ser o mecanismo provável pela resistência aos carbapenemos.^[3]

Após consulta dos processos clínicos dos doentes com as estirpes em questão, verificou-se que a colistina foi o antibiótico administrado. Embora o seu uso seja restrito e apesar da sua toxicidade é das poucas alternativas para o tratamento de infeções causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemos.^[16, 31]

A resistência aos carbapenemos apesar de rara começa a aparecer, pelo que faz sentido obter precocemente dados de forma a monitorizar a situação e tomar medidas quanto à sua disseminação/aumento resistências.^[31]

5. Conclusão

O presente estudo permitiu comparar o padrão de resistências da *Klebsiella pneumoniae* aos diversos antibióticos testados.

Perante os resultados obtidos embora não existindo grandes diferenças entre os resultados obtidos neste estudo e estudos semelhantes realizados em Portugal e noutros países, é necessário ter em conta a taxa de resistência, acima dos 20%, para os antibióticos considerados de 1º linha sendo eles ampicilina, cefalosporinas 1º e 2º geração, ciprofloxacina e no caso do tratamento de infeções urinárias, o trimetropim/sulfametoxazol e a nitrofurantoína.

A melhor opção terapêutica é a amoxicilina com ácido clavulânico e a gentamicina, uma vez que apresentaram taxas de resistências inferiores, quando comparadas com as taxas de resistência dos antibióticos de 1ª linha.

O aumento das ESBL ao longo dos anos é preocupante, sobretudo se for considerado que muitas dessas infeções são provenientes da comunidade, que de certa forma corroboram o facto da *Klebsiella pneumoniae* ser considerada um patogénico maioritário de infeções hospitalares. Embora este aumento seja preocupante, é de realçar que a incidência apresentada neste estudo é inferior a outros apresentados, o que comprova que as medidas de controlo de infeção adotadas neste hospital parecem ser eficientes. No entanto, devem continuar a ser tomadas medidas a nível hospitalar no sentido de manter o mais diminuídas possível, e sobretudo reforçar ou adotar novas medidas para o seu controlo na comunidade.

6. Perspetivas futuras

Como perspetivas futuras seria importante a realização de um estudo sobre a caracterização genotípica das B-lactamases para uma melhor compreensão da genotipagem local e regional, como a dos estudos já realizados noutras áreas de Portugal [51, 60-62] ou da Europa [49, 52].

É importante continuar a monitorizar as resistências não só com a *Klebsiella pneumoniae*, mas também com outras bactérias mais frequentemente isoladas, de modo a fazer um controlo apertado das resistências que vão surgindo e tomar medidas de atempadas.

A implementação de medidas seria um passo necessário na diminuição das taxas das resistências. Seria importante uma maior sensibilização da população e dos profissionais de saúde para a importância de utilizar os antibióticos de forma racional, programas educacionais para prevenir infeções, fornecer relatórios anuais das taxas de resistências aos médicos dos centros de saúde de forma a consciá-los das mesmas.

Assim, o farmacêutico como profissional de saúde deve agir nesta problemática, desempenhando um papel ativo no desenvolvimento de novos antibióticos, na promoção da adesão à terapêutica, na dispensa de antibióticos apenas com prescrição médica, na adesão à terapêutica e no controlo da automedicação.

7. Referências bibliográficas

1. Saúde, D.G., *Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos*. 2009.
2. Chroma, M. and M. Kolar, *Genetic methods for detection of antibiotic resistance: focus on extended-spectrum β -lactamases*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2010. **154**(4): p. 289-296.
3. Sousa, J.C., *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. Segunda ed. 2006.
4. Davies, J. and D. Davies, *Origins and evolution of antibiotic resistance*. Microbiol Mol Biol Rev, 2010. **74**(3): p. 417-33.
5. Jacoby, G.A., *AmpC beta-lactamases*. Clin Microbiol Rev, 2009. **22**(1): p. 161-82, Table of Contents.
6. Morens, D.M., G.K. Folkers, and A.S. Fauci, *The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases*. Nature, 2004. **430**(6996): p. 242-249.
7. Tenover, F.C., *Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria*. Am J Med, 2006. **119**(6 Suppl 1): p. S3-10; discussion S62-70.
8. Rice, L.B., *The clinical consequences of antimicrobial resistance*. Curr Opin Microbiol, 2009. **12**(5): p. 476-81.
9. ECDC. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe*. 2011.
10. Fukigai, S., et al., *Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a general hospital in Japan*. Int J Antimicrob Agents, 2007. **29**(3): p. 306-10.
11. Paterson, D.L. and R.A. Bonomo, *Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update*. Clinical microbiology reviews, 2005. **18**(4): p. 657-686.
12. Cornaglia, G., J. Garau, and D. Livermore, *Living with ESBLs*. Clinical Microbiology and Infection, 2008. **14**(s1): p. 1-2.
13. da Silva, R.M., J. Traebert, and D. Galato, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Klebsiella pneumoniae: a review of epidemiological and clinical aspects*. Expert Opin Biol Ther, 2012. **12**(6): p. 663-71.
14. Rapp, R.P. and C. Urban, *Klebsiella pneumoniae carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns*. Pharmacotherapy, 2012. **32**(5): p. 399-407.
15. Umeh, O. *Klebsiella Infections*. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/219907-overview>. Consultado a 9 de Janeiro de 2014.
16. Garbati, M.A., et al., *Infection due to colistin-resistant Enterobacteriaceae in critically-ill patients*. J Infect Dev Ctries, 2013. **7**(10): p. 713-9.

17. Podschun, R. and U. Ullmann, *Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors*. Clin Microbiol Rev, 1998. 11(4): p. 589-603.
18. Lawlor, M.S., et al., *Identification of Klebsiella pneumoniae virulence determinants using an intranasal infection model*. Mol Microbiol, 2005. 58(4): p. 1054-73.
19. Gupta, A., et al., *Extended spectrum beta lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infections: a review of the literature*. J Perinatol, 2003. 23(6): p. 439-43.
20. Costa, A.C., et al., *Inquérito Nacional de Prevalência de Infecção .Relatório, Setembro de 2009. Direcção-Geral da Saúde*. 2009.
21. Kang, C.I., et al., *Community-acquired versus nosocomial Klebsiella pneumoniae bacteremia: clinical features, treatment outcomes, and clinical implication of antimicrobial resistance*. J Korean Med Sci, 2006. 21(5): p. 816-22.
22. Stock, I. and B. Wiedemann, *Natural antibiotic susceptibility of Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca, K. planticola, K. ornithinolytica and K. terrigena strains*. J Med Microbiol, 2001. 50(5): p. 396-406.
23. Wilson, M.L. and L. Gaido, *Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients*. Clin Infect Dis, 2004. 38(8): p. 1150-8.
24. Al-Hasan, M.N., et al., *Epidemiology and outcome of Klebsiella species bloodstream infection: a population-based study*. Mayo Clin Proc, 2010. 85(2): p. 139-44.
25. Meatherall, B.L., et al., *Incidence, risk factors, and outcomes of Klebsiella pneumoniae bacteremia*. Am J Med, 2009. 122(9): p. 866-73.
26. Machado Sequeira, C., *Resistência aos antibióticos: o uso inadequado dos antibióticos na prática clínica*. Rev OFIL, 2004. 14(1): p. 45-68.
27. Gould, I., *A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999. 43(4): p. 459-465.
28. Hawkey, P.M., *The origins and molecular basis of antibiotic resistance*. BMJ, 1998. 317(7159): p. 657-60.
29. Forbes, B.A., D.F. Sahm, and A.S. Weissfeld, *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. Eleventh ed. 2002.
30. Koneman, E.W., *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Sixth ed. 2006.
31. Pitout, J.D., *Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices*. Drugs, 2010. 70(3): p. 313-33.
32. Falagas, M.E. and D.E. Karageorgopoulos, *Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms*. J Hosp Infect, 2009. 73(4): p. 345-54.
33. Bradford, P.A., *Extended-spectrum B-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat*. Clinical microbiology reviews, 2001. 14(4): p. 933-951.

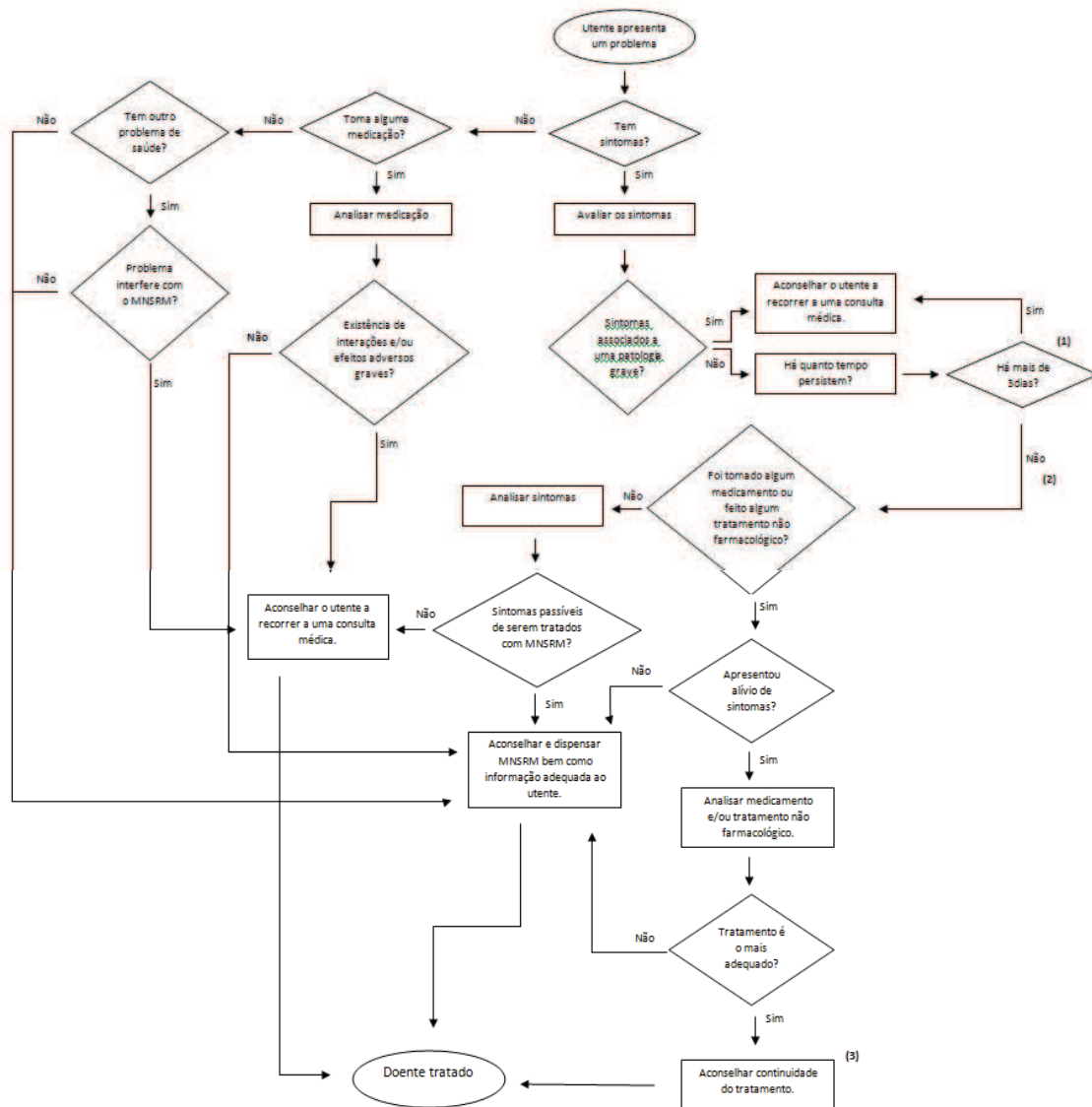
34. Gupta, V., *An update on newer beta-lactamases*. Indian Journal of Medical Research, 2007. **126**(5): p. 417.
35. Bush, K. and G.A. Jacoby, *Updated functional classification of beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(3): p. 969-76.
36. Giske, C.G., et al., *Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(1): p. 1-4.
37. Bush, K., et al., *Comment on: Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need*. J Antimicrob Chemother, 2009. **64**(1): p. 212-3; author reply 213-5.
38. Pfeifer, Y., A. Cullik, and W. Witte, *Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens*. Int J Med Microbiol, 2010. **300**(6): p. 371-9.
39. Paterson, D.L., *Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae*. Am J Infect Control, 2006. **34**(5 Suppl 1): p. S20-8; discussion S64-73.
40. Pitout, J.D., et al., *Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(1): p. 52-9.
41. Rupp, M.E. and P.D. Fey, *Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment*. Drugs, 2003. **63**(4): p. 353-65.
42. Barroso, H., et al., *Survey of Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases at a Portuguese hospital: TEM-10 as the endemic enzyme*. J Antimicrob Chemother, 2000. **45**(5): p. 611-6.
43. Queenan, A.M. and K. Bush, *Carbapenemases: the versatile beta-lactamases*. Clin Microbiol Rev, 2007. **20**(3): p. 440-58, table of contents.
44. Munoz-Price, L.S., et al., *Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(9): p. 785-96.
45. Rolain, J.M., P. Parola, and G. Cornaglia, *New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic?* Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(12): p. 1699-701.
46. Tonkic, M., I. Goic-Barisic, and V. Punda-Polic, *Prevalence and antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamases-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated in a university hospital in Split, Croatia*. Int Microbiol, 2005. **8**(2): p. 119-24.
47. Nijssen, S., et al., *Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates*. Int J Antimicrob Agents, 2004. **24**(6): p. 585-91.
48. Richards, M.J., et al., *Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. **21**(8): p. 510-5.
49. Canton, R., et al., *Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14** Suppl 1: p. 144-53.

50. Kuo, K., Y. Shen, and K. Hwang, *Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2007. **40**(3): p. 248-254.
51. Fernandes, R., et al., *Molecular Characterization of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Northern Portugal*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 782897.
52. Hernandez, J.R., et al., *Nationwide study of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain*. Antimicrob Agents Chemother, 2005. **49**(5): p. 2122-5.
53. Ferreira, S.C.d.M.L., *Detecção de β -lactamases de espectro expandido em E. coli e K. pneumoniae*. 2007.
54. Woodford, N., et al., *Ertapenem resistance among Klebsiella and Enterobacter submitted in the UK to a reference laboratory*. Int J Antimicrob Agents, 2007. **29**(4): p. 456-9.
55. Nordmann, P., G. Cuzon, and T. Naas, *The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria*. Lancet Infect Dis, 2009. **9**(4): p. 228-36.
56. Nicolle, L.E., *Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies*. Disease-a-Month, 2003. **49**(2): p. 111-128.
57. Ma, K.L. and C.X. Wang, *Analysis of the spectrum and antibiotic resistance of uropathogens in vitro: results based on a retrospective study from a tertiary hospital*. Am J Infect Control, 2013. **41**(7): p. 601-6.
58. Wells, B.G., et al., *Pharmacotherapy Handbook*. 8th ed. 2012.
59. (chairman), M.G., et al. *Guidelines on Urological Infections*. 2013.
60. Machado, E., et al., *Dissemination in Portugal of CTX-M-15-, OXA-1-, and TEM-1-producing Enterobacteriaceae strains containing the aac (6)-Ib-cr gene, which encodes an aminoglycoside-and fluoroquinolone-modifying enzyme*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2006. **50**(9): p. 3220-3221.
61. Machado, E., et al., *High diversity of extended-spectrum β -lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae from Portugal*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2007. **60**(6): p. 1370-1374.
62. Cerqueira, S.A., et al., *Persistência de Klebsiella pneumoniae em doentes de unidades pediátricas do Hospital de Santa Maria, em Lisboa*. 2011.

Anexos


Anexo relativo ao capítulo I

Anexo I - Fluxograma de como proceder na dispensa de MNSRM



Anexos relativos ao capítulo II

Anexo II - Folheto informativo

 <p>GUIA Flutamida 250 mg (comprimidos) Código: CHCB.GUIA.FARM.01</p>	<p>Edição: 1</p> <p>Revisão: 0</p>
ARMAZENAMENTO Não conservar acima de 30°C. Proteger da humidade e luz.	ADMINISTRAÇÃO Os comprimidos devem ser tomados inteiros. Se tomar mais comprimidos do que deveria informe de imediato o seu médico ou farmacêutico. Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido tome-a assim que for possível e depois volte ao esquema normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.
ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES Antes de tomar, informe o seu médico se tiver problemas de fígado, de doença cardíaca (do coração) ou se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.	EFEITOS INDESEJÁVEIS Efeitos secundários comuns: diarreia, náuseas, vômitos, alterações de apetite, fadiga ou insónias. Contacte o seu médico se tiver: comichão na pele, urina escura (cor de vinho do Porto), náuseas, vômitos, falta de apetite, olhos e pele amarelados, ou sintomas de gripe.
CUIDADOS GERAIS - Não deixar de tomar o medicamento sem consultar o médico, mesmo que se esteja a sentir bem. - Se for hospitalizado, informe o pessoal médico de que está a tomar este medicamento.	
No final do tratamento devolva aos Serviços Farmacêuticos os medicamentos que tenham sobrado.	

Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos services@chcb.pt Tel. 275330000 Ext.11903
Data de elaboração deste folheto: 29/08/2013
Fonte da Informação: Resumo das Características do Medicamento

Anexo III - Procedimentos operativos e indicadores de qualidade dos SFH do CHCB

Processo	Indicador (I) / Objectivo (O)
Geral	(O) Aumentar o n.º de comunicações (oral e poster)
Geral	(I) Avaliar a satisfação dos colaboradores
Geral	(I) Avaliar a satisfação dos clientes internos
Geral	(I) Controlo da satisfação dos utentes de ambulatório
Geral	(O) Aumentar o registo de intervenções farmacêuticas
Aquisição	(O) Diminuir o número de pedidos urgentes
Aquisição	(I) Monitorizar o número de roturas de medicamentos
Conferência e armazenamento	(O) Diminuir o n.º de não Conformidade na entrada de medicamentos
Conferência e armazenamento	(I) Diminuir o número de regularizações efectuadas - armazém 10
Conferência e armazenamento	(I) Monitorizar o número de artigos, detectados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses
Conferência e armazenamento	(O) Diminuir a taxa de abate de medicamentos
Conferência e armazenamento	(I) Monitorizar o n.º de não conformidades detectadas na recepção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos
Armazenamento/Gases medicinais	(I) Monitorizar as não conformidades no armazenamento
Ensaio clínicos	(O) Monitorizar o controlo de stocks
Ensaio clínicos	(I) Avaliar a adesão à terapêutica
Informação de medicamentos	(O) Aumentar o registo das informações cedidas
Informação de medicamentos	(I) Contabilizar o tempo de resposta às questões (% de respostas com demora superior a 30 minutos)
Informação de medicamentos	(I) Monitorizar o nº de publicações da Newsletter dos Serviços Farmacêuticos
Farmacotecnia	(I) Diminuir o número de regularizações efectuadas - armazéns 13+armazem 10 respeitantes à farmacotecnia
Farmacotecnia	(O) Melhorar o tempo de entrega e preparação de citotóxicos

Farmacotecnia (citotóxicos)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de superfície
Farmacotecnia (citotóxicos)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de produto
Farmacotecnia (parentérica)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de superfície
Farmacotecnia (parentérica)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de produto
Farmacotecnia	(O) Controlo da qualidade dos manipulados
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na recepção e validação das matérias-primas detectadas pelo sector de farmacotecnia
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na manga
Farmacotecnia	(I) Monitorizar o n.º de discrepâncias de stock na FDS, no carregamento
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na reembalagem
Distribuição por níveis	(I) Diminuir o número de reclamações na distribuição por níveis
Distribuição por níveis	Monitorizar as visitas dos TDTs aos serviços clínicos com medicamentos para detectar e corrigir as não conformidades existentes nos stocks de apoio
Distribuição/Ambulatório	(I) Aumentar o n.º de folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa
Distribuição/Ambulatório	(I) Monitorizar o n.º de erros na dispensa (medicamento e dosagem) - só aplicável a doentes de ambulatório
Distribuição/Ambulatório	(I) Monitorizar a correcta imputação aos centros de custo
Distribuição/Ambulatório	(O) Diminuir o número de regularizações efectuadas - armazém 20
Distribuição /Estupefacientes	(I) Monitorizar o n.º de não conformidades na contagem de estupefacientes
Distribuição /Estupefacientes	(I) Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos
Distribuição /Estupefacientes/ Secretariado	(I) Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes
Distribuição /Hemoderivados	Aumentar o n.º de circuitos encerrados nos serviços Cirurgia 1, Medicina 1, Medicina 2, Especialidades Cirúrgicas, Bloco Operatório, Urgência - não aplicável a doentes em ambulatório

Anexos

Distribuição /Hemoderivados	Encerrar 10 circuitos de hemoderivados aleatórios nos restantes serviços -não aplicável a doentes em ambulatório
Distribuição /Hemoderivados	(I) Monitorizar a devolução de hemoderivados nas 24 horas
Distribuição /Dose unitária	(I) Garantir o cumprimento do horário de entrega
Distribuição /Dose unitária	(I) Diminuir o número de regularizações efectuadas - armazém 12
Distribuição /Dose unitária	(O) Diminuir o n.º de erros de medicação distribuída em dose unitária
Distribuição /Dose unitária	(I) Monitorizar o nº de não conformidades no armazenamento (armazém 12)
Farmacocinética	(O) Aumentar a percentagem de propostas aceites
Farmacovigilância e Farmácia Clínica	(O) Aumentar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços
Farmacovigilância e Farmácia Clínica	(I) Monitorizar o nº de visitas efectuadas aos serviços sem visita clínica organizada
Farmacovigilância e Farmácia Clínica	(I) Monitorizar o nº de fármacos incluídos em farmacovigilância activa